

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1932-1933. — N° 81

La Bismutho-résistance

au cours du
traitement de la syphilis

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 21 Décembre 1932

PAR

Robert LE NISTOUR

ÉLÈVE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE

Né à LORIENT (Morbihan), le 10 décembre 1908.

Examineurs de la Thèse	{	MM. PETGES, professeur.....	Président.
		DUBREUIL, professeur.....	{ Juges.
		DAMADE, agrégé.....	
		JOULIA, agrégé.....	

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DE L'UNIVERSITÉ

Y. CADORET, DELMAS, SUCCESEUR

3-6, Place Saint-Christoly

1932

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1932-1933. — N° 81

La Bismutho-résistance

au cours du
traitement de la syphilis

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 21 Décembre 1932

PAR

Robert LE NISTOUR

ELÈVE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE

Né à LORIENT (Morbihan), le 10 décembre 1908.

Examineurs de la Thèse	{	MM. PETGES, professeur.....	<i>Président.</i>
		DUBREUIL, professeur.....	{ <i>Juges.</i>
		DAMADE, agrégé.....	
		JOULIA, agrégé.....	

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DE L'UNIVERSITÉ

Y. CADORET, DELMAS, SUCCESEUR

3-6, Place Saint-Christoly

1932

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS..... Doyen.



PROFESSEURS HONORAIRES :

M. POUSSE, MOURE, W. DUBREUILH, RIVIÈRE, BARTHE, DENIGES, AUCHÉ, SELLIER.

PROFESSEURS

	MM.		MM.
Clinique médicale.....	MAURIAC.	Zoologie et parasitologie.....	MANDOUL.
id.....	CASSAET.	Médecine expérimentale.....	DUPÉRIÉ.
Clinique chirurgicale.....	CHAVANNAZ.	Clinique ophtalmologique.....	TEULIÈRES.
id.....	BÉGOUIN.	Clinique chirurg. infantile et orthopédie..	ROCHER.
Pathologie et thérapeutiques générales...	CARLES.	Clinique gynécologique.....	GUYOT.
Clinique d'accouchements.....	ANDÉRODIAS.	Clinique méd. des maladies des enfants..	CRUCHET.
Anatomie pathol. et microscopie clinique.	SABRAZÈS.	Chimie biologique et médicale.....	DELAUNAY.
Anatomie.....	VILLEMIN.	Physique médicale et pharmaceutique....	SIGALAS.
Anatomie générale et histologie.....	G. DUBREUIL.	Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques.	BONNIN.
Physiologie.....	PACHON	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques	PETGES.
Hygiène.....	LEURET.	Clinique des maladies des voies urinaires.	DUVERGEY
Médecine légale et déontologie.....	LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales.	ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic.	RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	PORTMANN.
Chimie.....	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée.....	LABAT.
Botanique et matière médicale.....	BEILLE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie..	CREYX.
Pharmacie.....	DUPOUY.	Clinique dentaire.....	CAVALIÉ.

MM. MICHELEAU (Médecine générale). MURATET (Anatomie pathologique). GOLSE (Pharmacie).
LACOSTE (Histologie).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie.....	DUBECQ.	Chirurgie générale.....	PAPIN.
id.....	DUFOUR.	id.....	JEANNENEY.
Physiologie.....	FABRE.	id.....	CHARRIER.
Parasitologie et sciences naturelles.....	R. SIGALAS.	id.....	LOUBAT.
Médecine générale.....	N.	Obstétrique.....	PERY.
id.....	AUBERTIN.	id.....	RIVIÈRE.
id.....	DAMADE.	Ophtalmologie.....	BEAUVIEUX.
id.....	PIÉCHAUD.	Dermatologie et syphiligraphie.....	JOULIA.
id.....	DELMAS-MARSALET.	Chimie générale pharmaceut. et toxicologie.	VITTE.
Maladies mentales.....	PERRENS.		

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire.....	PAPIN.	Paériculture.....	FAUGÈRE.
Physiologie.....	FABRE.	Démonstrations et préparations pharmac..	GOLSE.
Accouchements.....	PERY.	Zoologie et parasitologie.....	R. SIGALAS.
Ophtalmologie.....			
Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes.			
Cours complémentaire annexe. — Prothèse et rééducation professionnelle.....			
id.....			
Clinique dentaire.....			

{ CABANNES (en congé).
BEAUVIEUX (chargé).
N.
GOURDON.
DELGUEL.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PERE ET A MA MERE

Témoignage de ma reconnaissance et
de ma profonde affection.

A MA FIANCEE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MES CAMARADES DU CORPS DE SANTE
DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES

A MES CAMARADES
DE LA FACULTE DE MEDECINE ET DES HOPITAUX

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL DARGEIN

*Directeur de l'Ecole principale du Service de Santé de la Marine
et des Colonies,
Commandeur de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.*

A MES PROFESSEURS DE L'ÉCOLE PRINCIPALE
DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE

A MES MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX
DE BORDEAUX

AUX MEMBRES DE MON JURY

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. PETGES

*Professeur de Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux,
Médecin des Hôpitaux,
Officier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.*

Qu'il trouve ici l'expression de notre
gratitude pour toute la bienveillance
qu'il nous a témoignée, et pour le très
grand honneur qu'il nous fait en accep-
tant la présidence de cette thèse.

AVANT-PROPOS

Avant d'aborder l'étude de notre sujet, nous voudrions exprimer notre reconnaissance à tous ceux qui nous ont facilité notre tâche.

Nous tenons à remercier particulièrement M. le Professeur agrégé Joulia, qui nous a inspiré notre sujet de thèse : qu'il veuille bien nous permettre de lui dire ici toute notre reconnaissance pour les conseils et l'accueil cordial qu'il nous a toujours réservés.

Nous remercions également M. le Docteur Léonard, médecin du Dispensaire de salubrité de la ville de Bordeaux, qui a rédigé à notre intention l'observation inédite que nous publions dans notre thèse, et auprès duquel nous avons trouvé le meilleur accueil.

La Bismutho-résistance

au cours du
traitement de la syphilis

INTRODUCTION

« Le mercure est, en somme, le meilleur de tous les remèdes à apporter au mal vénérien. Je ne parle, bien entendu, que des remèdes usités jusqu'alors. Car peut-être l'avenir nous réserve-t-il une découverte que nous ne saurions prévoir; peut-être viendra le jour où quelque génie sublime, heureusement inspiré pour le bonheur de l'humanité souffrante, révélera un remède plus actif à lui seul que tous les autres. »

Voilà ce qu'écrivait, en 1525, Jacques de Béthencourt, dans son *Nouveau carême de pénitence*.

Le succès des préparations arsenicales a pu faire croire, il y a quelques années, à une prophétie de la part du médecin de Rouen. Pourtant, dès 1927, il fallut déchanter. C'est à partir de ce moment que l'on a observé, en effet, notamment à Lyon, une véritable éclosion de syphilis arsénorésistantes ! Et depuis cette époque, loin de diminuer, ces cas de résistance sont devenus de plus en plus nombreux. Partout on les signale, à tel point que les syphiligraphes inquiets se sont demandé ce qu'il serait advenu si la thérapeutique ne s'était pas enrichie des sels de bismuth.

Pourtant, sans parler des accidents causés par la médication bismuthique, il nous est arrivé de voir sur un malade soumis au traitement bismuthique pour une syphilis récente, réapparaître au cours de la première ou de la seconde série de piqûres, des accidents contagieux du type secondotertiaire. La maladie semblait avoir reçu un coup de fouet.

Cette observation n'est pas isolée. Dans la littérature médicale, nous avons pu en recueillir un certain nombre d'autres. A côté de l'arséno-résistance, il y a donc aussi une bismutho-résistance. Avec M. le Professeur agrégé Joulia, nous avons pensé qu'il serait intéressant d'étudier cette défaillance du pouvoir du bismuth.

Nous entendons par bismutho-résistance la persistance, ou même l'aggravation, de lésions syphilitiques, cédant habituellement et rapidement au traitement bismuthique, institué dans des cas semblables.

Nous ferons une étude clinique de la question, considérant surtout les lésions cutanées et muqueuses, mais envisageant aussi la part qu'il faut accorder aux critères d'ordre sérologique, histologique et parasitologique, dans le diagnostic de la bismutho-résistance.

Nous laisserons de côté les accidents divers se produisant parfois au cours du traitement par le bismuth. Ils font plutôt partie de la bismutho-intolérance, et dépassent le cadre que nous nous sommes fixé.

Après un court rappel historique du traitement de la syphilis par le bismuth, nous nous proposons d'étudier successivement les formes cliniques, le diagnostic, la pathogénie et le traitement de ce phénomène dont nous présentons un cas nouveau.

HISTORIQUE

M. Balzer se rendit compte le premier de l'action que pouvait exercer le bismuth sur les lésions syphilitiques. Il saupoudrait les plaques muqueuses avec de l'iodure de Bi, associant ainsi au métal, l'iode, dont la valeur antispécifique était depuis bien longtemps connue. Toutefois, se rendant compte que le seul fait de saupoudrer les ulcérations primaires ou secondaires avec de l'iodure de Bi, ne provoquait pas des résultats bien marqués au niveau des lésions, il eut l'idée d'occasionner une absorption plus rapide en procédant par injection de sels solubles. A des chiens, il administra par voie sous-cutanée ou intramusculaire une solution de citrate de bismuth ammoniacal. Mais, s'étant servi d'un sel trop toxique, il observa et décrivit, en 1889, la plupart des accidents que l'on a signalés en 1921 avec le tartro-bismuthate, mais à un degré moindre. Aussi, à la suite de ces intoxications graves, recommanda-t-il de n'utiliser le bismuth chez l'homme qu'avec la plus extrême prudence, et à des doses moindres que pour le mercure.

On ne songe plus, à partir de ce moment, à utiliser les sels de bismuth dans la syphilis. Reynold publie, en 1898, à la Société de pharmacie et de chimie, le résultat de ses recherches sur « l'action du bismuth dans les suppurations chroniques syphilitiques et autres ». Sa communication ne paraît pas avoir eu un succès bien retentissant.

En effet, presque tous les ans, on annonce des intoxications provoquées par les sels de bismuth.

Aussi faut-il attendre en 1916 pour étudier, avec MM. Sauton et Robert, les propriétés tréponémicides du bismuth. Ils constatent qu'une dose suffisante de tartro-bismuthate, injectée aux poules atteintes de spirillose quelques heures après

le début de l'infection, peut retarder ou même arrêter celle-ci. Toutefois, l'action thérapeutique ne se manifeste pas avec toute la régularité désirable. Les auteurs pensent qu'il faut sans doute incriminer la nature de la combinaison bismuthique utilisée.

C'est avec les travaux de MM. Sazerac et Levaditi que le bismuth prend nettement rang dans la thérapeutique anti-syphilitique. En mai 1921, ces auteurs annoncent l'action bienfaisante du tartro-bismuthate sur les lésions spirillaires du lapin. Les spirochètes disparaissent rapidement et définitivement de la surface des lésions en pleine évolution.

Le 1^{er} août, ils signalent à l'Académie des sciences les résultats obtenus par l'application de leur méthode à quelques cas humains. Les lésions ont disparu, mais le traitement n'a pas été d'assez longue durée pour faire viser la séro-réaction, sauf dans un cas d'infection récente.

Le 17 octobre, MM. Fournier et Guénot publient la première statistique de grande envergure, et attirent l'attention des milieux médicaux sur le nouveau métal. Des malades traités à la période primaire avec B.-W. positif ou négatif, aux périodes secondaire et tertiaire, ont tous présenté des résultats sinon définitifs, du moins intéressants.

En 1926, à Bordeaux, dans une thèse remarquable, M. Magimel a rassemblé toutes les notions préexistantes, et mis au point la question de la thérapeutique par le bismuth. Depuis, si des milliers de malades ont été traités avec succès par le bismuth, on a pu voir aussi, dans certains cas, un échec complet de la médication. MM. Lortal-Jacob et Roberti, les premiers, en octobre 1922, ont publié à la Société médicale des hôpitaux le premier cas de bismutho-résistance caractérisée. Et depuis, un certain nombre d'observations ont montré que ce phénomène, pour être moins fréquent que celui de l'arséno-résistance, est cependant loin d'être exceptionnel, et que dans certains cas il peut être inquiétant pour l'avenir de malades que le médecin persisterait à soigner par le bismuth seul, malgré le peu de résultats obtenus par cette médication.

ETUDE CLINIQUE

En clinique, la résistance de la syphilis au traitement bismuthique se présente de façon très variable suivant la diversité d'action du médicament, qui varie entre deux cas que nous prendrons comme extrêmes. D'abord celui où la guérison s'effectue bien, mais très lentement en comparaison des cas analogues traités de la même façon; il ne fait presque jamais l'objet de communications tant il est fréquent et parfois difficile à déceler. Enfin, celui, beaucoup plus important, beaucoup plus net, et que nous étudierons principalement, où le traitement bismuthique non seulement n'améliore pas les lésions, mais les aggrave.

On voit par là qu'une classification des différentes modalités de cet insuccès thérapeutique est difficile et assez conventionnelle.

Pour en faciliter cependant l'étude, et à la suite de MM. Gougerot, Nicolas, Lacassagne, Kitchevat, nous distinguerons trois formes cliniques de bismutho-résistance : la bismutho-récidive, la bismutho-résistance caractérisée et la bismutho-activation.

Nous réserverons pour la fin certaines formes légères, facilement inaperçues, auxquelles le terme de bismutho-résistance larvée semble être celui qui s'applique le mieux.

I. — Bismutho-récidive.

La bismutho-résistance typique, caractérisée par ce fait que l'action du bismuth semble nulle ou presque nulle sur les accidents syphilitiques, peut affecter, comme l'arséno-

résistance, deux modes étiologiques différents : une forme d'emblée, rare, dans laquelle la résistance des lésions au bismuth a lieu dès les premières injections, et une forme acquise, dans laquelle le bismuth, dont l'action a été utile contre les premiers accidents constatés, échoue contre ceux qui surviennent par la suite.

La bismutho-récidive paraît bien n'être en réalité qu'une modalité de la forme acquise de la bismutho-résistance. Cette forme groupe, en effet, des syphilitiques, dont le bismuth semble avoir fait disparaître complètement les accidents dans les délais normaux; rien ne peut alors faire suspecter la résistance du malade. Et, cependant, de nouveaux accidents spécifiques ne tardent pas à reparaitre, soit tout aussitôt après la cessation du traitement, soit même, parfois, alors qu'on ne l'a pas complètement interrompu. Il s'agit bien d'une modalité de bismutho-résistance, puisque l'amélioration obtenue est loin de persister autant qu'elle devrait le faire, eu égard à la dose de bismuth qui a été employée. Les observations que nous avons pu recueillir nous montrent que le délai le plus fréquemment rencontré est de huit à quinze jours après la dernière injection de bismuth. Peut-être cette date correspond-elle à la persistance d'une quantité minime de bismuth dans les tissus. Ce chiffre est d'ailleurs susceptible de variations très étendues. Quant aux types des lésions constatées au cours des accidents des bismutho-résistances, ils sont variables suivant les cas.

Dans un certain nombre de cas, la syphilis réalise des lésions banales : roséole, plaques muqueuses, syphilides papuleuses disséminées, du type le plus habituel. Dans d'autres, elle réalise des lésions atypiques, rares, ou des accidents viscéraux (méningites, iritis, etc.).

Ces formes cliniques de la bismutho-récidive, que nul ne songe actuellement à discuter, ont été cependant longtemps méconnues. Levaditi, en effet, en 1923, a cru pouvoir souligner l'absence de récidives cliniques dans la bismuthothérapie. De même la littérature médicale française n'a indiqué

qu'un très petit nombre de récidives observées par les auteurs français.

En ce qui concerne les ouvrages sur le bismuth, des auteurs allemands et autres, dont nous avons pu disposer, nous avons trouvé : 1 cas de Muller, 4 cas de Tyrb, plusieurs cas (sans indication du nombre) du Professeur Pinens, deux récidives de José May (Montevideo), ainsi qu'un certain nombre de cas du Professeur Kislitchenko.

Cette liste est loin d'être complète, et nous sommes persuadés que les récidives, dans la bismuthothérapie, ainsi que dans toutes les autres thérapeutiques de la syphilis, sont inévitables. Elles ne sont simplement que plus rarement, observées, ce qui est aussi témoigné par les dernières publications.

Nous allons donner quelques observations que nous avons pu recueillir et qui nous paraissent les plus typiques et les plus caractéristiques de la bismutho-récidive :

OBSERVATION I.

(In thèse de SPINETA, Paris, 1923 [*in extenso*].)

Apparition de syphilides tertiaires, avec réaction sérologique positive, à la suite d'un traitement insuffisant.

Jeune femme, 17 ans, entre dans le service avec roséole et présente en plus des syphilides papulo-hypertrophiques de la vulve.

Les réflexes sont normaux. B.-W. + + +.

La malade est soumise au traitement bismuthique et reçoit tous les jours une injection intramusculaire de tartro-bismuthate. La malade reçoit en tout 20 injections.

Les lésions, sous l'influence du traitement, régressent rapidement et finalement disparaissent.

La malade demande à partir. On fait un B.-W., qui est négatif.

La malade quitte le service.

Elle revient, quelques mois après, recouverte de syphilides tertiaires. Les réflexes sont abolis.

La réaction de Bordet-Wassermann pratiquée à ce moment est + + + +.

Nous sommes donc en présence d'une syphilis secondaire qui a évolué en quelques mois en syphilis tertiaire, malgré 20 injections de tartro-bismuthate : traitement cependant insuffisant.

OBSERVATION II (*in extenso*).

(PONCE DE LÉON, thèse Paris 1924. — Service de M. le Docteur LORTAT-JACOB, Hôpital Saint-Louis.)

Eruption de syphilides psoriasiformes disséminées, survenue à la fin d'un traitement régulier de deux mois, par le benzo-bismuth.

M. C. C... (Félix), 53 ans.

Ce malade présente, le 23 mai 1923, une ulcération du prépuce de 2 centimètres sur 1 centimètre. Il présente en plus des exulcérations recouvertes de croûtelles ayant peu de tendance à l'extension, et reposant sur une base inflammatoire légèrement surélevée et peu indurée. Le malade ne présente pourtant pas de ganglions.

Ce même jour, on fait une réaction de Bordet-Wassermann, qui reste négative. L'auto-inoculation reste aussi négative; à l'ultra-microscope, on ne trouve pas de tréponèmes.

B.-W., 0; ultra, 0; auto-inoculation, 0.

Le 26 mai, on fait un nouvel examen à l'ultra-microscope; on trouve pas mal de tréponèmes : le champ est parsemé de tréponèmes mobiles et assez longs.

On met le malade au benzo-bismuth. Il reçoit une première injection intra-musculaire le même jour 26 mai, puis on continue le traitement dans cet ordre :

9, 13, 16, 19, 23, 26, 29 juin;

3, 7, 10, 17, 21, 24, 28, 31 juillet;

4, 7, 13, 18 août.

A la deuxième piqûre, l'examen ultramicroscopique ne décèle plus de tréponèmes.

Le 22 août, c'est-à-dire quatre jours avant la fin de la série, le malade ayant reçu 18 injections, on fait, en présence des accidents dont je parle plus bas, un Bordet-Wassermann qui reste positif + + +. Le Hecht est aussi positif. On n'a pas cherché la floculation.

En outre, ce malade étant en plein traitement, c'est-à-dire à la fin juillet, a présenté une éruption de syphilides psoriasiformes disséminées sur le tronc, les bourses et les membres.

L'examen des muqueuses les montre saines, le malade présente une bien légère céphalée.

On refait deux nouvelles injections de benzo-bismuth qui n'amène pas de changement.

On le met à l'arsénobenzol, dont il reçoit 4 gr. 65, du 10 septembre au 22 octobre.

Toutes ces lésions disparaissent au cours de cette série, et le 12 novembre, le B.-W., 0; Hecht, 0.

Il a de nouveau reçu du novarsinobenzol : 5 gr. 25. B.-W., 0.

Toutes les lésions ont disparu; la céphalée, qui ici avait résisté au bismuth, a disparu par le novar.

Cette observation montre que chez ce malade il y a bien eu résistance récidivante, avec séro-réactions résistantes, accidents qui ont tous cédé dès l'application d'une nouvelle médication.

OBSERVATION III (*In extenso*).

(De MM. HUDELO et RABUT, Service de M. HUDELO,
Hôpital Saint-Louis.)

*Syphilis poly-résistante, avec grave retentissement
sur l'état général.*

Mme N..., 60 ans. La malade présente une roséole généralisée et typique.

Le B.-W. reste négatif; la réaction de floculation est aussi négative. On fait ensuite à la malade une série de novarsénobenzol.

On commence par 0 g. 15 et on continue : 0,30, 0,45, 0,60, 0,75.

On répète trois fois cette dernière dose.

Dix jours après la dernière injection, la malade présente une éruption de syphilides papuleuses typiques.

B.-W. et flocculation négatifs.

On met alors la malade au bismuth. Elle reçoit 15 injections, soit 2 injections hebdomadaires de « Curaluès ».

A la fin de la série, on ne trouve aucun changement, sauf quelques nouveaux éléments qui sont apparus. On soumet la malade aux injections de calomel en suspension huileuse, sans aucun résultat.

On remet la malade au « Curaluès » et on lui administre en même temps de l'iodure par voie buccale. Pas de changement de l'état des lésions de la malade.

Les réactions sérologiques restent aussi les mêmes; par contre, la malade se cachectise. L'état général est très précaire, et le pronostic reste très sombre.

Cette observation est intéressante au point de vue de l'importance du terrain dans la bismutho-résistance. Il semble bien que, dans le cas présent, on puisse mettre sous le compte de l'âge et de la diminution de résistance de l'organisme cette forme particulièrement grave de syphilis, vis-à-vis de laquelle toutes les médications antisypilitiques se montrent impuissantes.

*
* *

Voici, maintenant, dix observations (résumées) de récidives de la syphilis dans son traitement par le bismuth, publiées par M. le Docteur Kislitchenko, dans les *Annales des maladies vénériennes* (juin 1924).

OBSERVATION IV.

*Iritis et neuro-rétinite de l'œil droit,
deux mois après une série d'injections de bismogénol.*

CAS N° 4. — H.. (D.), 46 ans, employé (Potata).

1^{er} avril 1923 : Chancre induré du pénis. Polyadénite. Roséole confluente. Angine spécifique. Sacho Georgi (+ + + +).

Depuis le 1^{er} avril jusqu'au 11 mai 1923 : 12 injections de 1 cc. de bismogénol Tosse (0,73 de bi-métal). A la sortie de l'hôpital, S. G. (+ +).

Le 13 juillet 1923, iritis et neuro-rétinite de l'œil droit. S. G. (+ +).

OBSERVATION V (Résumée).

*Papules de la vulve apparues deux mois après
un traitement d'attaque, par le bismogénol.*

CAS N° 2. — S... (V.), 48 ans, paysanne.

23 avril 1923 : Œdème induré de la grande lèvre droite. Adénite bi-inguinale. Roséole au début; S. G. (—). Enceinte de trois mois.

Depuis le 23 avril jusqu'au 18 juin : 12 injections de 1 cc. de bismogénol (0,73 Bi).

9 juillet : S. G. (—).

7 août : Papules érosives de la vulve; S. G. (—). La grossesse se passe normalement.

OBSERVATION VI (Résumée).

*Papules vulvaires à l'entrée du vagin, récidivantes, après une,
puis deux séries de bismoluol.*

CAS N° 3. — M... (Ange), 46 ans, prostituée.

Le 11 juin 1923, papules érosives des petites lèvres; S. G. (—). A dernièrement reçu Hg.

Depuis le 11 mars jusqu'au 6 juin : 15 injections de 1 cc. de bismogénol (0,91 Bi); S. G. (—), durant tout le cours du traitement.

10 août 1923 : Papules érosives de l'entrée du vagin; S. G. (+).

Depuis le 13 août jusqu'au 20 septembre 1923 : 10 injections de bismoluol (kemika), de 2 cc. (0,7 Bi).

1^{er} septembre 1923 : S. G. (—).

24 octobre : Nouvelles papules vulvaires à l'entrée du vagin.

OBSERVATION VII (Résumée).

*Mercurio-résistante. — Récidives papulo-croûteuses,
trois mois environ après une série de bismoluol.*

CAS N° 4. — D. Kos., 30 ans, mariée.

16 juin 1923 : Exanthème papulo-pustuleux. Ecthyma de la fesse et de la cuisse. A reçu maintes fois du mercure et a présenté des récurrences rapides. A eu une néphrite.

Depuis le 16 juin jusqu'au 18 juillet : 10 injections de bismogénol de 1 cc. (0,61 Bi). Après la 4^e injection, a présenté une nouvelle éruption. Plus tard, cicatrisation rapide et lisse. S. G. aussitôt après la terminaison du traitement (++).

7 novembre 1923 : Abondant exanthème papulo-croûteux. Ecthyma et Rupia. L'éruption, selon les dires de la malade, existe déjà depuis environ trois semaines; S. G. et W. R. (+++).

OBSERVATION VIII (Résumée).

*Suintement et chancre réduit apparus au niveau du chancre
primitif, à la fin d'une série de bismoluol.*

CAS N° 5. — R... (P.), 33 ans, gendarme.

6 juillet : Chancres indurés du sillon. Adénopathie bi-inguinale. W.-R. et S. G. négatives.

Depuis le 6 juillet jusqu'au 21 août 1923 : 12 injections de bismoluol de 2 cc. (0,8 Bi). Le jour de la dernière injection : rougeur et suintement, sur la place d'un des chancres antérieurs. Séro-réaction négative, avant et après le traitement; durant ce dernier, donna trois fois le crochet (+).

3 septembre 1923 : Chancre réduit sur la place de la rougeur et du suintement noté le 21 août; S. G. (++).

OBSERVATION IX (Résumée).

Papules végétantes et érosives, récidivantes, des parties génitales.

CAS N° 6. — Ram. Sakip..., 28 ans, mariée.

16 juin 1923 : Papules végétantes et érosives des parties génitales; S. G. (+ +).

Depuis le 16 juin jusqu'au 24 juillet : 12 injections de bismoluol de 2 cc. (0,8 Bi).

27 juillet : S. G. (+ +).

3 septembre : Papules végétantes et érosives des parties génitales; S. G. (—).

Depuis le 3 septembre jusqu'au 4 octobre : 10 injections de cutren (Passek et Wolf) de 1 cc. (0,38 Bi).

30 octobre 1923, S. G. (+ +).

10 novembre 1923 : De nouvelles papules végétantes et érosives des parties génitales; S. G. (+ +).

OBSERVATION X (Résumée).

*Roséole récidivante deux mois après un traitement conjugué
arsénic-bismuth.*

CAS N° 7. — N... (N.), 26 ans, forgeron.

5 juillet 1923 : Chancre induré du pénis. Roséole. Polyadénites. S. G. (+ + +).

Depuis le 7 juillet jusqu'au 24 août : 12 injections de bismoluol de 2 cc. (0,8 Bi) et 1,5 de néosalvarsan.

12 octobre 1923 : Roséole récidivante abondante; S. G. (+ +).

OBSERVATION XI (Résumée).

*Angine papuleuse avec papules muqueuses de la bouche, apparues
trente-huit jours après une série de cutren.*

CAS N° 8. — F... (R.), 18 ans, prostituée.

3, août 1923 : Angine « papuleuse ». Papules des parties génitales et de l'aîne. Polyadénite. Leucomélanodermie. S. G. (+ + + +).

Depuis le 4 août jusqu'au 4 septembre 1923 : 11 injections de cutren de 1 cc. (0,4 Bi).

12 octobre 1923 : Angine papuleuse, papules muqueuses de la bouche; S. G. et W. R. (+ + + +).

OBSERVATION XII (Résumée).

Papules érosives vulvaires seize jours après une série de cutren.

CAS n° 9. — C... (K.), 19 ans, prostituée.

15 août 1923 : Papules érosives des parties génitales. Adénite bi-inguinale; S. G. (+).

Depuis le 15 août jusqu'au 18 septembre : 10 injections de cutren de 1 cc. (0,36 Bi).

4 octobre 1923 : S. G. (—).

20 octobre 1923 : Papules érosives vulvaires; S. G. (—).

OBSERVATION XIII (Résumée).

Papules végétantes et érosives ganglionnaires, survenues trois mois après un traitement mixte bismutho-ioduré.

CAS n° 10. — E..., (F.), 26 ans, ouvrier.

23 mars 1923 : Chancre induré du frein. Roséole au début. Polyadénite. S. G. (—).

Depuis le 27 mars jusqu'au 26 mai 1923 : 15 injections de bismogénol de 1 cc. (0,91 Bi). Durant le traitement, plusieurs fois, crochet positif.

30 juin : S. G. (—).

Depuis le 18 juillet jusqu'au 25 août 1923 (avec une séro-réaction —), le traitement a été répété : 10 injections de bismoluol de 2 cc. (0,7 Bi). Les ganglions sont à peine palpables dans les aines.

16 septembre 1923 : S. G. (—).

Iodure de potassium, ordonné pendant trois semaines.

23 décembre 1923 : Le malade se présenta en se plaignant de douleurs péri-anales remontant, selon son dire, à environ un mois.

Papules végétantes et érosives de la vulve; S. G. et W. R. (+ + + +). Accroissement aigu des ganglions lymphatiques.

« Ainsi, les récidives ont été observées dix fois sur un total de 12 malades, et cela : onze fois après un traitement pratiqué une fois, et une fois après un traitement répété deux fois : 4 par le bismogénol, 4 par le bismoluol, 3 par le cutren, 1 par le bismogénol bismoluol.

» Jusqu'à ce jour, nous avons appliqué le traitement par le Bi dans 82 cas; dans 12 cas, le traitement fut mixte (Bi.-Néos), et dans 70 cas exclusivement bismuthique.

» Passant à la recherche des causes pouvant occasionner des récidives fréquentes et précoces et, dans deux cas, réitérées, il est naturel de soupçonner d'abord une prescription insuffisante de bi-métal...

» Dans nos expériences, le bismoluol (avec 2 cc. de ce dernier, nous introduisons plus de bismuth qu'avec 1 cc. de bismogénol ou de cutren) s'est manifesté en général comme la moins active des préparations citées. » (Kislitchenko.)

Nous pouvons cependant penser, en considérant le nombre des cas observés en peu de temps, dans un service, par le Docteur Kislitchenko, que la rapidité de l'apparition des récidives peut être due à une dose insuffisante de bi-métal, ou par une erreur de technique. Parallèlement, le petit nombre des récidives publiées en France avec un dosage excessivement élevé en bi-métal ne fait que confirmer ce que nous disions plus haut et établit nettement que le principe, qui doit être à la base des préparations, n'était pas encore établi d'une façon définitive, lors de la publication des observations de Kislitchenko.

OBSERVATION XIV (Résumée).

(Publiée sans nom d'auteur dans *The American Journal of Syphilis*, vol. XI, n° 4, octobre 1927.)

Syphilis résistante au bismuth.

Une ulcération du scrotum apparut chez un malade quelques semaines après la disparition d'un chancre syphilitique, traité par 30 injections intramusculaires de tartrate soluble de bismuth

à 0,10. On fit alors des injections de bismuth qui restèrent sans effet. La lésion se cicatrisa après une seule injection de novarsénobenzol.

II. — Bismutho-résistance larvée.

Ces formes atténuées de bismutho-résistance, constituent les formes les plus bénignes, mais aussi celles qui risquent le plus facilement de passer inaperçues. Il s'agit dans ces cas de lésions qui se manifestent simplement par une lenteur anormale de leur guérison : le chancre se cicatrise peu à peu sans qu'on puisse dire si le bismuth a ou non abrégé son évolution spontanée; les accidents secondaires mettent, suivant la variété, dix à vingt jours pour s'effacer. Cependant, aucun élément nouveau n'apparaît, et la guérison, une fois qu'elle a été péniblement obtenue, semble se maintenir.

Peut-on affirmer que ces cas comportent un diagnostic plus sévère, et qu'ils prouvent que la syphilis ne s'est pas laissée entamer par la médication bismuthique ?

Nous savons qu'habituellement, un chancre de dimensions moyennes est cicatrisé après la troisième injection bismuthique, c'est-à-dire en une dizaine de jours. Le même délai s'observe également pour la roséole.

Aussi, ce qui nous semble certain, c'est qu'en pratique, on doit considérer de tels malades comme peu sensibles au bismuth. Ils peuvent ou non être rangés dans le cadre des résistants. Mais il faut s'entendre pour les soustraire à un traitement peu efficace et les mettre à l'arsenic ou au mercure. Et c'est parce qu'il y a doute, et qu'il ne faut pas que ce doute soit préjudiciable aux malades, que nous étudions ces cas ici.

OBSERVATION XV (*In extenso*).

(Thèse de MAGIMEL, Bordeaux, 1926, p. 41.)

A... (D.), matelot, 21 ans. Entré à la clinique dermatologique le 21 juin 1923.

Accident primitif du gland, avec adénopathie bi-inguinale caractéristique.

Réaction de B.-W. H. négative.

Une série de bismuth (sigmuth), de 11 injections intraveineuses, totalisant 22 c., du 21 juin au 3 juillet 1923.

3 juillet : Lésions à peine effacées; induration aussi notable; recherche de tréponèmes positive par la méthode de Tribondeau-Fontana.

8 juillet : Réaction de B.-W. H., + + + +.

Une série de N. A. B. intraveineuse est aussitôt entreprise, et l'on constate une guérison rapide des lésions. Le chancre est cicatrisé dès la troisième injection. On a fait les doses de 0 gr. 15, 0 gr. 30 et 0 gr. 45.

Cette observation est intéressante à plus d'un sujet. Dans le processus de guérison, nous savons qu'on doit envisager comme critère, la disparition des tréponèmes dans la sérosité du chancre, l'assèchement des lésions, l'épidermisation en collerette. Et nous voyons que ce sont les résultats de la recherche du tréponème qui ont fait poser le diagnostic de bismutho-résistance. En effet, après 11 injections de sigmuth, faites en quatorze jours, on a pu établir la présence du tréponème dans le sang.

Cette constatation a enfin permis aussi de ne pas s'attarder sur une médication inutile et même dangereuse pour le malade et de remplacer le bismuth par le novar dont l'efficacité s'est immédiatement affirmée.

III. — Bismutho-résistance caractérisée.

Cette forme de résistance, assez proche d'ailleurs de la bismutho-récidive, est caractérisée par ce fait que l'action du médicament est nulle ou presque nulle sur les accidents syphilitiques. Ces derniers persistent aussi longtemps que s'ils n'avaient pas été traités.

Cette bismutho-résistance typique peut affecter deux modes d'apparition, suivant qu'elle a lieu dès les premières injections, ou au cours du traitement. Cette dernière forme de résistance, secondaire, acquise, est d'ailleurs de beaucoup la plus fréquente des deux, et constitue l'évolution naturelle des bismutho-récidives. Nous pouvons en prendre comme types les observations suivantes :

OBSERVATION XVI (*In extenso*).

(*Un cas de bismutho-résistance*, par MM. LORTAT-JACOB et ROBERTI, Société médicale des hôpitaux, séance du 20 octobre 1922.

1^{re} observation publiée.)

Plaques muqueuses buccales persistantes, et plaques muqueuses vulvaires hypertrophiées, malgré un traitement bismuthé convenablement poursuivi.

C... (Henriette), 20 ans, entre le 19 septembre, salle Alibert, à l'Hôpital Saint-Louis; elle aurait présenté un bouton sur une grande lèvre, il y a quelques semaines.

A son entrée, la malade présente, en dehors d'un écoulement blennorragique, deux plaques muqueuses érosives de 5 à 8 millimètres de diamètre, sur la face interne des grandes lèvres; en outre, on constate des plaques muqueuses amygdaliennes.

La malade perd ses cheveux, se plaint de céphalées, présente

une adénopathie généralisée des plus nettes, les ganglions épitrachléens étant très petits.

Un examen ultramicroscopique, fait le 21 septembre, montre les tréponèmes sur les plaques vulvaires.

L'examen général ne montre rien de notable; il n'existe aucun antécédent morbide héréditaire, ni collatéral, ni personnel. Pas d'albuminurie.

Nous commençons, le 22 septembre, une série de curalues Lefay (2 cc.), à chaque injection intramusculaire, dont voici les dates : 22, 25, 28 septembre, 2, 5, 9, 12 octobre.

La malade supporte parfaitement les injections, mais, le 13 octobre, les plaques muqueuses buccales persistent; les plaques vulvaires sont considérablement étendues; toute la face interne des grandes lèvres est maintenant couverte de plaques muqueuses papulo-érosives; on a l'impression d'une malade n'ayant jamais eu de traitements antisyphilitiques.

L'examen ultramicroscopique démontre un nombre considérable de tréponèmes (8 à 10 par champ), larges, mobiles.

La malade est mise au novarsénobenzol.

« Le mode d'emploi et l'action des sels de bismuth nous sont familiers maintenant que nous en avons fait plusieurs milliers d'injections. Nous en avons toujours vu les accidents muqueux disparaître très rapidement (2 à 4 injections), ainsi que s'accordent à le constater tous les auteurs. Quant aux tréponèmes, ils disparaissent après 1 ou 2 injections.

» La dose de bismuth injectée à notre malade était amplement suffisante pour faire disparaître toutes les manifestations muqueuses et même cutanées, les curalues étant un des sels les plus riches en bismuth métal, puisqu'il en contient 0 gr. 08 par centimètre cube. La malade a donc reçu 0 gr. 16 à chaque injection, soit 1 gr. 02 de bismuth actif en vingt jours.

» Deux hypothèses seules pouvaient être envisagées : ou le médicament n'avait pas agi, ou la malade était bismuthorésistante.

» Les curalues nous ayant toujours donné de bons résultats à doses moins fortes que celles employées ici, on pouvait supposer qu'il s'était enkysté et que le médicament n'avait pas été absorbé. Cette supposition est inexacte, comme le prouve la présence de bismuth dans les urines. M. Rabouau, interne en pharmacie du service, a fait les analyses nécessaires et a trouvé une réaction non seulement très nette, mais suffisamment forte, sur de petites quantités d'urine, pour, avec l'habitude de ces recherches, pouvoir affirmer, quoique le dosage n'ait pas été fait, que l'urine contenait une quantité de bismuth, au moins égale à celle qu'on trouve dans les traitements les plus actifs. »

Nous nous trouvons donc en face d'un cas typique de bismutho-résistance d'autant plus net qu'il s'agit d'accidents muqueux, habituellement les plus facilement curables.

OBSERVATION XVII (*In extenso*).

(Thèse de SPINETA, Paris, 1923. Malade du service de M. MILIAU, Hôpital Saint-Louis.)

Ulcération syphilitique persistante de la jambe gauche, malgré un traitement régulier par l'iodobismuthate.

Cette malade entre dans le service parce qu'elle présente une ulcération syphilitique typique, avec présence de tréponèmes, de la jambe gauche.

La réaction de B. W. donne + + + +.

On met la malade au traitement par le bismuth. Elle reçoit tous les trois jours une injection intramusculaire de iodobismuthate : 18 injections en tout, chaque injection comportant une quantité de iodobismuthate égale à 0 g. 20.

A la fin de la série, les lésions n'avaient pas changé; l'ulcération était la même, comme si la malade n'avait pas reçu de traitement.

La réaction de B. W. restait positive.

Pourtant, la malade a présenté au début un liséré gingival assez marqué, et finalement a fait de la stomatite assez marquée .

On met la malade au novarsénobenzol, et les lésions disparaissent rapidement. Guérison.

Cette observation est bien un type de bismutho-résistance caractérisée.

OBSERVATION XVIII (*In extenso*).

(MM. L. BIZARD et L. JOLIVET, Communication à la Société de dermatologie et syphiligraphie, 12 novembre 1925.)

Deux observations d'échec du traitement par le bismuth dans la grossesse.

M^{me} R... (M.), 26 ans.

Syphilis secondaire en février 1923. Roséole. Syphilides érosives vulvaires; syphilides miliaires du tronc.

Mari sans accidents, mais B. W. +.

Traitement mixte par bismuth et novarsénobenzol, dont on fait plusieurs séries de 6 injections, jusqu'à 0,75.

Cette malade présentant des veines très petites et difficiles à ponctionner, on fait cette année deux séries de 10 injections d'iodobismuthate de quinine, qui sont continuées pendant l'année 1924.

Cette femme est revue en décembre de cette même année, présentant une grossesse de deux mois.

Comme elle refuse des injections intraveineuses, et bien que son B. W. soit négatif, on pratique au cours de la grossesse deux séries de 10 injections fessières d'iodobismuthate de quinine.

Cette femme accouche en juillet, normalement, d'un garçon bien portant de 7 livres; le placenta est d'apparence normale.

Deux mois après, on nous ramène l'enfant, qui est amaigri, ne conservant aucune nourriture depuis plus de quinze jours, et dont les aines et la région périnéale sont recouvertes de syphilides circinées.

On pratique immédiatement une injection de sulfarsénol, mais l'enfant meurt quarante-huit heures après.

OBSERVATION XIX (*In extenso.*)

(Id., *ibid.*)

Femme de 26 ans, ayant contracté à 21 ans, encore vierge, sans doute chez une manucure, un chancre du médius droit.

Mari indemne.

Nous avons toujours traité cette femme jusqu'ici, par des séries normales d'injections intraveineuses de novarsénobenzol.

Elle n'a jamais présenté d'autres accidents que ceux du début (chancre et roséole).

Son B. W. est négatif depuis trois ans.

En 1923, première grossesse. Traitement arsenical pendant la grossesse.

Cette malade met au monde, à terme, un beau garçon n'ayant jamais présenté d'accidents, ayant à sa naissance un Desmoulières +, et d'ailleurs régulièrement observé et traité par la suite.

Cette femme vient nous revoir au milieu de février 1925 ayant un retard de quelques jours.

B. W. négatif.

On commence immédiatement une série de 10 injections d'iodo-bismuthate de quinine.

La grossesse évolue normalement; pas d'albumine.

Au commencement de juillet, nous reprenons une série de 10 injections du même produit, mais au début d'août la malade, qui se plaint de ne plus sentir que faiblement son enfant remuer, accouche avant terme d'un fœtus mort et macéré.

Ces deux observations paraissent bien montrer, au moins dans certains cas, l'insuffisance du traitement bismuthique pendant la grossesse.

Il n'est pas douteux que si, chez ces deux femmes, on avait pu employer la médication arsenicale, l'une et l'autre auraient mis au monde des produits, sinon indemnes tout au moins viables.

OBSERVATION XX (*In extenso*).

(Présentée par M. Clément SIMON à la Société de dermatologie et syphiligraphie, et publiée dans le *Journal médical français*.)

Névrite optique grave développée en plein traitement bismuthique.

— *Guérison par le cyanure de mercure.*

Mlle V... (S.), prostituée, âgée de 19 ans, entre dans le service de Saint-Lazare pour cervicite blennorragique et chancres simples de l'anús.

La langue et dépapillée par places; en outre, la malade présente une légère syphilis pigmentaire du cou.

Le B. W. et l'Hecht-Bauer sont fortement positifs.

Traitement. — La malade reçoit 2 injections par semaine d'hydroxyde de bismuth en suspension grasse à la dose de 0 g. 10.

Le 30 octobre, après la 4^e injection, la malade accuse une céphalée très vive, douleurs périorbitaires violentes, frissons.

La température est de 40 degrés.

Il y a une cécité complète de l'œil droit.

Le 31 octobre, la malade est vue par le Docteur Aufray.

Résumé de l'examen :

Etat fonctionnel. — Œil droit : réflexe photo-moteur direct aboli, consensuel normal; vague perception lumineuse; tension oculaire normale.

Œil gauche : réflexes normaux; vision à peu près normale.

Etat anatomique. — Œil droit : milieux transparents. Névrite optique aiguë, papille cachée par un vaste placard hémorragique, qui s'étale vers la région maculaire et présente en outre un filament flottant préréténien. Grosse congestion et tortuosité des veines. Cependant, pas de saillie œdémateuse sur la papille. *Il s'agit de rétinite et non de stase.*

Œil gauche : milieux transparents, papilles à bords flous; légère congestion veineuse; névrite optique légère.

On fait à la malade 1 centigramme par jour de cyanure de mercure en injections intraveineuses.

Le 31 octobre, la céphalée et les douleurs orbitaires ont été complètement calmées par les sangsues. La température est tombée à 37 degrés.

La malade présente un bouquet d'herpès labial.

Etat général bon; 2 litres d'urine; pas d'albumine. Le 24 novembre, nouvel examen oculaire par le Docteur Onfray.

Etat fonctionnel. — OEil droit : réflexe oculo-moteur aboli; consensuel normal; aucune perception lumineuse.

OEil gauche : réflexes C. et V, et V, de couleurs normaux.

Etat anatomique. — OEil droit : milieux transparents; papille blanche, atrophique, bords irréguliers; dépôts pigmentaires, vaisseaux petits, atrophie post névritique.

OEil gauche : aspect normal sauf légère hyperémie veineuse.

Les hémorragies abondantes constatées dans l'œil droit ont disparu.

Il s'agissait de névrite optique suraiguë.

Nous avons là une névrite optique typique; développée en plein traitement bismuthique, et non une bismutho-intoxication, qui, nous le savons, ne se manifeste jamais par de la rétinite.

OBSERVATION XXI (*In extenso*).

(Du même auteur et recueillie dans le même service.)

Méningo-myélite syphilitique. — Mort rapide, en dépit du traitement bismuthique institué.

M... (Eugénie), 46 ans, prostituée. Entre à Saint-Lazare pour chancres simples ano-vulvaires et roséole, le 22 octobre 1922.

Bordet-Wassermann +; Hecht-Bauer +.

On fait à la malade 2 injections par semaine de 10 centigrammes d'hydroxyde de bismuth. La malade reçoit 12 injections.

A plusieurs reprises, l'infirmière déclare que la malade est sale, et que sa chemise est souillée d'urine et de matières fécales.

30 octobre 1922 : La malade tombe en quittant sa chaise et ne peut se relever; elle n'a pas de perte de connaissance, mais présente de l'excitation et du délire (la malade ne raisonné pas très bien habituellement). Il y a incontinence des sphincters.

1^{er} novembre : *Examen de la malade* : Paralyse complète des extenseurs de l'avant-bras; parésie des autres muscles des membres supérieurs.

Membres inférieurs : Paralyse à peu près complète des extenseurs, surtout à gauche.

Tronc : Ne peut se relever, un peu de raideur quand on l'assied; avec ébauche de Kernig. Tête et cou : mouvements normaux.

Réflexes. — Membres supérieurs : réflexes oléo-craniens abolis à droite et à gauche; réflexe stylo-radial normal à droite et à gauche; réflexes abdominaux inférieurs abolis.

Membres inférieurs : Réflexes rotuliens faibles des deux côtés; réflexe achilléen droit aboli, gauche normal. Babinski en extension à droite; pas de trépidation spinale. Réflexes lumineux normaux.

Sensibilité à peu près normale, sauf petite zone d'hyperesthésie dans la région du thorax, à gauche et en avant.

Sphincters incontinents.

Etat général. — Etat fébrile, 38 degrés. Langue rôtie; intelligence conservée; examen somatique normal, en dehors des symptômes décrits.

Ponction lombaire. B.-W. Albumine, 0,35. Lymphocytes, 45.

2 novembre : Légère amélioration de la paralysie. Les mouvements d'extension des membres supérieurs sont possibles, mais n'ont aucune tonicité. L'état général, par contre, s'est aggravé. Température, 39°8. Céphalée, langue très sèche, pas de délire, sphincters incontinents.

3 novembre : Amélioration nette des paralysies; température, 38°8.

4 novembre : Sur la demande de M. Clément Simon, sa malade est vue par M. Tournay, qui constate tous les signes décrits plus haut, mais avec cette modification : le réflexe oléo-cranien est revenu à gauche; si les réflexes radiaux sont conservés, le réflexe de pronation est aboli à droite et conservé à gauche.

M. Tournay pense à un foyer de myélite vers C6.

6 novembre : Amélioration des paralysies, même état des sphincters.

8 novembre : la malade est revue par M. Tournay. Amélioration.

Température, 37, et quelques dixièmes depuis trois jours. Réflexes oléo-craniens, achilléens et abdominaux normaux des deux côtés. La langue reste toujours sèche.

10 novembre : *Hémoculture négative.*

11 novembre : Température, 39 degrés. Agitation, délire, obnubilation.

12 novembre : Coma et mort.

Depuis le début des accidents nerveux, on faisait tous les jours une injection intraveineuse de 0 gr. 15 de 914.

Dans cette observation, on pourrait aussi penser à une bismutho-intoxication. Mais comme le fait noter M. Clément Simon, la médication bismuthée a été suspendue et remplacée par l'arsenic dès le début des lésions nerveuses. En plus, on ne voit pas de lésions de méninges, cervicales ou médullaires, dans la bismutho-intoxication.

L'autopsie de cette malade a été faite et a révélé une « méningo-myélite (méninges cérébrales et spinales très vascularisées, épaissies, dépolies; rien à la coupe du cerveau, foyer de ramollissement au niveau du 6^e segment cervical et la moitié supérieure du 7^e) ». Nous savons que la méningo-myélite est du domaine de la syphilis. Sa gravité particulière dans le cas présent est peut-être l'apanage du terrain : malade âgée. Il semble que ce facteur doit être retenu en présence des syphilis graves.

On aurait pu croire à une septicémie, mais l'hémoculture a été négative.

OBSERVATION XXII (*In extenso*).

(MM. LÉVY et METZGER, Réunion dermatologique de Strasbourg, mai 1923.)

Sur un chancre syphilitique arsénico et bismutho-résistant.

Guérison rapide par le cyanure de mercure.

Le malade est un homme de 35 ans, sans profession définie ni domicile fixe.

Il est entré dans le service le 2 mars 1925, porteur d'un chancre induré en feuillet, du sillon balano-préputial, avec adénopathie satellite, et en pleine éruption de roséole. Sur les cuisses, on constatait déjà l'existence de plusieurs papules caractéristiques.

B.-W. fortement positif.

Il se présentait donc sous l'aspect typique d'un syphilitique arrivé à la période de généralisation, à la période humorale de la maladie, et rien ne permettait de soupçonner l'évolution particulière et difficile à interpréter que devaient subir le chancre et l'adénopathie satellite.

Dans les antécédents, nous relevons un chancre mou, qui a persisté pendant trois mois et qui céda finalement aux pansements alcoolisés et à l'iodoforme.

Quant à sa spécificité, le malade l'a contractée en Chine, où il faisait son service militaire. Ses derniers rapports avec une indigène remonteraient à décembre 1924.

Quinze jours plus tard, une petite ulcération, soignée par application de pansements humides et d'une pommade de composition inconnue.

Entre temps, le malade était rapatrié sans que le chancre se soit cicatrisé et se présente à l'hôpital le 2 mars 1925 avec un chancre en feuillet, et en pleine éruption secondaire.

Traitement. — Malade mis au rhodarsan et à l'oléo-Bi. Le 12 mars, après 1 g. 35 de rhodarsan et 3 injections d'oléo-Bi, la roséole avait disparu. Les papules s'étaient affaissées. Le chancre, par contre, ne s'était pas modifié.

Huit jours plus tard, après 2 g. 50 de rhodarsan et 16 ampoules d'oléo-Bi, il présentait toujours le même aspect floride.

A ce moment, B.-W. fortement +.

A ce moment aussi, l'adénopathie satellite du pli inguinal gauche commence à changer d'aspect. Plusieurs des ganglions, durs, isolés, roulant sous le doigt, indolents, qui constituaient la pléiade ganglionnaire à l'arrivée du malade, s'étaient tuméfiés, tout en devenant douloureux et arrivaient à former une masse de grandeur d'un œuf de poule, dans laquelle une périadénite, facilement constatable, commençait à souder en un gâteau unique les ganglions enflammés.

Dans l'idée d'un chancre mixte, plusieurs auto-inoculations de sérosité du chancre furent pratiquées, toutes négatives. De même, une intradermo-réaction au bacille de Ducret.

Dans la semaine suivante, aucune amélioration. L'ulcération semble augmenter de volume.

A ce moment, on a fait :

3 g. 75 de rhodarsan;

10 ampoules d'oléo-Bi.

On fait une biopsie sur le bord du chancre. C'est un chancre syphilitique sans particularités. Une dizaine d'examen à l'ultra-microscope ne décelèrent pas la présence de tréponèmes.

Un troisième B.-W. fut reconnu +.

Le 15 avril, le centre du gâteau ganglionnaire devient fluctuant. La ponction retire 10 cc. de pus, largementensemencé sur divers milieux, en particulier sur milieu de Hababon, favorable au développement du bacille de Ducret.

Avec ce pus, on fit une auto-inoculation et une intradermo-réaction. Tout fut négatif. L'orifice de ponction ne se chancrellisa pas, mais ne se ferma pas. Tous les jours, une énorme quantité de pus est évacuée.

L'état général du malade baisse : faiblesse, anorexie, lit.

A ce moment, on a donné :

5,55 de rhodarsan;

10 d'oléo-Bi.

Chancre toujours aussi beau.

Devant cet échec, on décide de recourir au cyanure de mercure. Après 3 injections, apparition d'un liséré d'épidermisation; 10 injections de cyanure ont suffi pour cicatrifier le chancre à peu près complètement.

L'adénopathie est restée indifférente au mercure. Ouverture d'un deuxième pertuis avec pus, sans micro-organismes.

Il est manifeste qu'il s'agit là d'un malade réfractaire à l'arsenic et au bismuth, la modification extrêmement rapide survenue dès les premières injections, contrastant avec l'inef-

ficacité frappante de la cure arsenico-bismuthique. Mais il est curieux de constater que la roséole et les papules ont cédé normalement aux premières injections d'oléo-Bi, tandis que le chancre restait réfractaire.

Il est encore intéressant de constater que ce chancre ne se cicatrisait pas, bien qu'il fût impossible d'y déceler le tréponème.

OBSERVATION XXIII (Inédite).

(Due à l'obligeance de M. le Professeur agrégé JOULIA
et du Docteur LÉONARD.)

Syphilis secundo-tertiaire papulo-squameuse, s'accompagnant de plaques muqueuses palatines et de syphilides palmaires chez une malade mercuro et bismutho-résistante.

Mlle C... (Anna) se présente, pour la première fois, à la consultation de l'un de nous, le 8 octobre 1931, pour une éruption profuse, datant de plus de quatre mois, occupant surtout le dos, les fesses, les bras.

C'est une prostituée, de belle santé apparente, pensionnaire d'une maison de tolérance d'une petite ville de la région.

Retenue au début de juin, à l'occasion d'une visite hebdomadaire, elle avait été hospitalisée avec le diagnostic de syphilis secondaire des poignets et des avant-bras.

Durant son séjour à l'hôpital, qui se prolonge du 12 juin au 1^{er} août 1931, elle reçut un traitement intensif mercuro-bismuthique, comprenant 25 injections de biodure de mercure et 15 injections de 3 cc. de quinby huileux.

L'éruption des poignets ayant disparu, la malade est relaxée, mais présente toujours la vaste éruption du dos, des fesses et des bras, qu'elle avait réussi à dissimuler aux différentes visites, et que le traitement n'avait nullement modifiée.

Elle reprend ses occupations habituelles, mais reçoit néanmoins, en août-septembre, deux nouvelles séries de biodure, sans aucun résultat d'ailleurs.

Sa réaction de B.-W., faite par deux fois durant cette période, s'est montrée chaque fois négative.

C'est dans ces conditions que la malade se présente à nous :

L'examen révèle une éruption abondante d'éléments papulo-squameux, de couleur rouge cuivré, reposant sur une base infiltrée et tendant nettement à un groupement circiné. Cette éruption, non prurigineuse, occupe surtout la nuque, le dos, les flancs, les fesses; on voit quelques éléments sur le haut des bras, sur les coudes, où ils prennent un caractère plus squameux. On note de petits éléments congestifs dans les paumes; les membres inférieurs sont presque indemnes.

Un examen génital complet ne révèle rien, pas plus sur la vulve que dans le vagin ou au niveau du col.

Dans la bouche, on découvre quelques lésions de la voûte palatine, assez étendues, mais superficielles, constituées par une muqueuse rouge, à peine érodée, à contours polycycliques. Rien ailleurs. Les ganglions ne sont pas sensiblement augmentés de volume, la malade ne se plaint d'aucun trouble général : ni céphalées, ni douleurs, ni fatigue. Elle déclare ne s'être jamais si bien portée que depuis six mois et déplore son robuste appétit, qui la fait engraisser.

Que penser, devant cette malade paradoxale, chez qui la clinique semble être en désaccord et avec le laboratoire et avec la thérapeutique ?

Le diagnostic qui s'impose cliniquement est celui de syphilis secundo-tertiaire, du type papulo-squameux, s'accompagnant de plaques muqueuses palatines, de syphilides palmaires, sans autre signe de retentissement général de l'affection.

Ceci étant établi, on ne peut que penser à une syphilis mercuro- et bismutho-résistante. Mais avant d'instituer un traitement intraveineux par le novarsénobenzol, on refait une prise de sang, le 9 octobre 1931. Le Hecht est négatif, le Vernes donne une densité optique de 2.

La malade reçoit, le 10 octobre, une injection de 0 g. 15 de novar.

Le 14 octobre : Novar, 0,30. Les lésions papuleuses commencent à s'affaïssir, et les plaques muqueuses tendent à s'épidermiser.

Le 19 octobre : Novar, 0,45.

Le 26 : Novar, 0,60. L'éruption ne se révèle plus que par des traces pigmentaires; il n'existe aucun relief, les plaques muqueuses ont disparu.

Le B.-W. fait le 27 octobre est + + + +.

Le traitement se poursuit jusqu'au 23 novembre par 0,60 et 4 injections de 0,75 de novar, la malade pesant 55 kilos.

La malade est revue régulièrement depuis, et dès le début de décembre, les traces elles-mêmes de l'éruption ont totalement disparu.

A la reprise du traitement, le 15 janvier, elle présente un B.-W. négatif et reçoit depuis une série de novar identique à la première, avec 4 injections de 0,75, qui se termine le 28 février.

Cette observation est intéressante également, si on la considère du point de vue sérologique.

Le Wassermann, contrôlé par la réaction de Vernes, s'est maintenu constamment négatif, tant que la syphilis n'a pas répondu au traitement; dès l'instant où le novar a déclenché l'action thérapeutique, le B.-W. est devenu positif.

En somme, il s'agit d'une malade atteinte de syphilis secondaire profuse, dont les lésions n'ont pas été modifiées par le traitement mercurique et bismuthique intensifs. Il s'agit, d'une façon indiscutable, d'un cas de syphilis résistante, à la fois au mercure et au bismuth.

IV. — Bismutho-activation.

Nous venons de passer en revue les différentes formes où le bismuth se montre inactif, depuis celles où la résistance est à peine marquée jusqu'à celles où elle s'avère complète. Il existe enfin une dernière éventualité : celle où l'aggravation des lésions par le traitement est nette.

Tantôt cette aggravation est progressive : un chancre qui s'étend devient peu à peu ulcéreux; une roséole qui gagne

les membres devient plus colorée et profuse. Tantôt, comme dans le cas que nous signalons plus loin, chaque injection de bismuth paraît suivie d'une aggravation. C'est bien le cas le plus typique, la « réaction de résistance » décrite pour la première fois en 1924 par Gougerot et Fernet.

Les différents auteurs qui ont envisagé la question n'ont pas manqué de rapprocher ces activations de la réaction de Herxheimer. Si, dans ce cas, les phénomènes ont la même apparence, ils sont passagers : l'exacerbation reste unique et précède la guérison. Mais dans le cas de bismutho-activation, il n'en est pas de même, et bien au contraire l'action secondaire heureuse du médicament ne se produit pas.

Pour compléter l'étude des formes cliniques de la syphilis bismutho-résistante, il nous faut insister sur leur indication fréquente : nous avons vu que la majorité des récidives était en même temps résistantes, et que certaines d'entre elles présentent la « réaction de résistance ». Il en est assez souvent ainsi.

L'observation suivante en est un exemple :

OBSERVATION XXIV (*In extenso*).

(*Bull. de la Soc. derm. et syph.*, 1925, p. 130, SIMON et BRALEZ.)

*Manifestations syphilitiques secondaires
apparues en plein traitement bismuthique.*

B... (J.), 51 ans, ingénieur.

Cet homme aurait eu, en 1913, un chancre syphilitique avec B.-W. +, soigné à New-York, et non suivi d'accidents secondaires. Le traitement suivi en 1913 a consisté en une seule série de 606 combinée avec des injections de salicylate de mercure.

En 1924, apparition d'un nouveau chancre suivi de roséole. Le malade, vu en ville par un syphiligraphe, reçoit 8 injections de quinio-bismuth, à 2 cc.

Nous le voyons après sa 8^e injection, et jugeant le traitement

insuffisamment prolongé, nous continuons les injections bismuthiques (hydroxyde). Quand le malade revient pour sa 3^e injection d'hydroxyde, c'est-à-dire après 10 injections bismuthiques, il nous montre une éruption de papules presque confluentes des bourses et quelques papules du cuir chevelu.

Nous continuons le traitement bismuthique, en lui adjoignant l'administration *per os* de tréparsol. Les manifestations syphilitiques s'atténuent rapidement et disparaissent en dix-sept jours.

OBSERVATION XXV (*In extenso*).

(Des mêmes auteurs.)

J... (Louise), 20 ans, prostituée.

En décembre 1923, roséole et Wassermann positif. Traitement par le tréparsol. Disparition rapide de la roséole, et négativation des réactions sérologiques en deux mois.

Au bout de six mois apparaissent trois papules, pour lesquelles un traitement par le novarsénobenzol est institué. On fait 11 injections espacées, et à trop faible dose, d'août 1924 à fin décembre. Le Wassermann reste positif. On met alors la malade au traitement bismuthique. Quand elle revient pour sa 5^e injection (hydroxyde), elle présente des syphilides de la langue. Traitement au tréparsol. Guérison en douze jours.

OBSERVATION XXVI (*In extenso*).

P... (Jeanne), 19 ans, prostituée.

Soignée en février 1924, à cause d'un Wassermann positif, sans manifestations cliniques, par une série de tréparsol de deux mois suivie de 12 injections d'hydroxyde de bismuth.

Le Bordet-Wassermann, après un léger fléchissement, redevient fortement positif le 12 juillet, date de sa 12^e injection.

La malade reste deux mois sans traitement. Son Wassermann est encore, au bout de ce temps, fortement positif. On fait 2 inec-

tions d'hydroxyde de bismuth, le 13 et le 20 septembre. Le 4 octobre, la malade revient. Elle souffre d'un œil depuis quelques jours. Il s'agit d'une kératite interstitielle avec participation de l'iris, tout ceci, bien entendu, syphilitique (Docteur Hartmann). On institue un traitement par le 914, qui guérit rapidement la kératite.

Ces trois observations nous paraissent démonstratives. Il ne s'agit pas là croyons-nous, de réaction de Herxheimer, du moins au sens qu'on donne généralement à ce mot. On réserve, en effet, d'habitude, le nom de réaction de Herxheimer aux manifestations syphilitiques qui se développent *au début* d'un traitement actif, ou encore aux congestions locales qui se produisent au niveau des manifestations déjà existantes. Tout au plus, la troisième observation pourrait être interprétée comme une réaction d'Herxheimer, puisque l'iritis est apparue après 2 injections seulement. Ces 2 injections avaient cependant été précédées, à deux mois d'intervalle, d'une série normale de 12 injections de bismuth également. Mais c'est après 10 injections qu'apparaissent les papules du premier malade; c'est après 4 injections de bismuth, précédées d'une longue série d'injections de 914 (il est vrai trop espacées et trop faibles), qu'apparaissent les syphilides linguales de la deuxième malade.

On peut donc penser que, chez ces malades, le traitement bismuthique n'a pas empêché l'apparition des manifestations syphilitiques qui étaient en puissance. C'est ainsi du moins que l'auteur a jugé les choses, et c'est pour cette raison qu'il n'a pas continué le traitement bismuthique seul, ce qu'il aurait dû faire s'il avait pensé à une réaction d'Herxheimer.

Commentaires.

Nous nous sommes efforcé de rassembler tous les cas de bismutho-résistance clinique publiés : nous en avons recueilli 28. Nous n'avons fait que noter les bismutho-résistances sérologiques, trop nombreuses, et dont la publication

dans cette étude n'est que d'un intérêt relatif, nous tenant seulement sur le terrain clinique.

Nous allons rapidement résumer les renseignements qu'ils nous donnent, en envisageant particulièrement le temps d'apparitions, le type des récidives, l'état de la réaction de Bordet-Wassermann, la guérison des récidives et les résultats obtenus par les diverses thérapeutiques utilisées.

1° TEMPS D'APPARITION DES RÉCIDIVES.

Nous savons que ces dernières peuvent s'observer soit à la fin de la première série d'injections de sels de bismuth, soit au cours du traitement.

Après la fin de la première série, nous avons observé des récidives de manifestations syphilitiques chez quatre malades (obs. IX, XI, XII, XIV).

Après la fin de la seconde série, nous n'avons rencontré que deux cas de récidives (obs. VI et IX).

Enfin, *en cours de traitement*, nous avons pu noter l'apparition des récidives d'accidents nouveaux chez 9 malades (obs. I, II, IV, V, IX, XIII, XV, XIX, XXV).

Nous notons que la malade de l'observation IX a présenté des récidives au cours et malgré trois séries de piqûres.

2° TYPES DE RÉCIDIVES.

Celles-ci, nombreuses et diverses, doivent être réparties en plusieurs groupes :

a) *Plaques muqueuses* : Chez 3 malades (obs. XI, XXIV, XXV).

b) *Syphilides papuleuses* : C'est l'aspect que nous avons observé avec le plus de fréquence au cours des récidives. Nous voyons que cette forme affecte 11 malades (obs. III, V, VII, IX, XI, XII, XIII, XV, XVI, XXV, XXIX).

c) *Syphilides psoriasiformes* : Pour M. Gougerot, elles constitueraient la forme la plus fréquente de la syphilis résistante. Or, nous ne les retrouvons que chez deux malades

(obs. II et XXVIII), ce dernier malade présentant aussi des syphilides papuleuses.

d) *Des syphilides érosives* ont été observées dans cinq cas (obs. V, VI, IX, XXIV, XXIX).

e) *Des accidents chancriformes* ne font l'objet que de trois observations : Ulcération, obs. XXI; chancre résistant, obs. XXVI (avec ganglion suppuré et fistulisé); chancre réduit, obs. VIII.

f) *Des roséoles récidivantes* n'ont aussi été observées que dans deux cas : obs. X et XXV.

g) *Les accidents oculaires*, en revanche, ont été observés dans quatre cas : iritis, neuro-rétinite (obs. IV, XIX, XXVIII), kératite interstitielle (obs. XVII).

3° ETAT DE LA RÉACTION DE BORDET-WASSERMANN.

Sur 20 malades chez lesquels nous avons pu étudier les réactions sérologiques, 16 ont présenté une réaction sérologique positive, au cours des phénomènes de bismuth-résistance clinique (obs. I, II, IV, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XVII, XVIII, XXI, XXVI, XXVII, XXXVIII, XXIX).

Elle s'est montrée négative dans quatre cas seulement (obs. III, V, VI, XXII, XXV), mais encore cette dernière devient ensuite positive.

4° GUÉRISON DES RÉCIDIVES.

Sans qu'il nous soit possible de fournir des données exactes à ce sujet, la guérison des récidives s'est produite rapidement, en moyenne, au bout d'un très petit nombre d'injections d'arsenic ou de mercure. La moyenne de cicatrisation a été de dix à quinze jours environ.

5° TRAITEMENTS.

A la suite des échecs obtenus par la médication bismuthique, les malades ont été soumis au traitement arsenic; et pour un cas au traitement mercuriel.

L'arsenic, surtout sous forme de novar, a été utilisé pour traiter les malades. Les résultats se sont montrés particulièrement satisfaisants chez les malades des observations II, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XXI, XXIV, XXV.

Nous n'avons pas pu connaître les traitements appliqués aux dix malades du Docteur Kalitschensko.

Le mercure n'a été utilisé que pour un malade, résistant à l'arsenic et au bismuth (obs. XXVI, guérison par le cyanure de mercure).

Enfin, il nous faut mentionner les cas polyrésistants, chez lesquels aucun des trois médicaments majeurs n'a amené d'amélioration (obs. III, XX, XXIX).

6° INFLUENCE DU TRAITEMENT D'ATTAQUE.

a) *Variétés des produits bismuthiques utilisés :*

Tartrobismuthate : observations I, XIV;

Benzobismuth : observation II;

Curalnes : observations III, XXIV;

Bismogénol : observations IV à XI comprise;

Bismoluol + Iodure : observation XII;

Hydroxyde : observations XVI, XVII, XIX, XX;

Sigmuth : observation XVIII;

Iodobismuthate : observations XXI, XXV, XXVI, XXIX,
auxquelles il faut ajouter de nombreuses résis-
tances sérologiques.

Trépol : observation XXVII;

Bismuth liposoluble : observation XXVIII.

b) *Présence de tréponèmes après traitement.* — Ils ont été retrouvés dans deux cas (obs. XVIII et XXIV).

Il nous faut enfin noter dans les observations que nous avons recueillies un certain nombre de polyrésistances ou de polytolérances :

a) arsenic-bismuth (obs. XVIII, XXII, XXIV, XXV);

b) mercure-bismuth (obs. VII);

c) mercure-arsenic-bismuth (obs. XXI, XXIII).

REACTIONS DE LABORATOIRES ET BISMUTHO-RESISTANCE

L'étude clinique des différents cas de syphilis résistante que nous avons pu trouver semble bien nous montrer qu'à côté de l'immense majorité des résultats thérapeutiques éclatants obtenus par le traitement de la syphilis à l'aide du bismuth, on observe cependant des cas où l'action du médicament n'a pas son efficacité habituelle : leur ténacité au traitement les faisant recueillir sous le nom de syphilis résistante. La définition de la résistance, que nous avons donnée au début de cette étude, est-elle exacte ? La syphilis bismutho-résistante n'est-elle pas plutôt une conception pas bien précisée dans tous ses détails et qu'il serait utile de connaître pour en avoir tous les caractères particuliers ?

La majorité des cas de syphilis bismutho-résistantes que nous avons pu recueillir ont été publiés sur la base d'un seul critérium, le critérium d'ordre clinique d'après lequel le diagnostic a été posé, sans que d'autres recherches des caractères de résistance aient été établies. Sans doute, dans ces cas, la clinique à elle seule à suffi à déterminer nettement l'existence de la résistance en cause, et on peut se contenter de ses indications. Il n'en est cependant pas toujours ainsi. Il y a des syphilis bismutho-résistantes qui ne se manifestent longtemps par aucun signe clinique, et, parfois, ce n'est qu'au bout de quelques années qu'on se rend compte que le tréponème a conservé tout son pouvoir pathogène.

C'est dans ces cas difficiles que la clinique doit plus particulièrement faire appel au laboratoire et essayer de traduire ses indications par une thérapeutique appropriée. Nous allons voir que, dans certains cas, la réaction de Bordet-Wassermann, la leucocyto-réaction, la recherche de l'agent de l'infection, peuvent aider beaucoup à poser le diagnostic de syphilis bismutho-résistante.

I. — Réaction de Bordet-Wassermann.

La plupart des syphiligraphes sont actuellement d'accord pour admettre que les sels de bismuth mettent plus de temps à faire sentir leur action que les sels d'arsenic. Dans la grande majorité des cas, on voit cependant le Bordet-Wassermann devenu négatif à la fin de la première série de traitement, au plus après le troisième ou le quatrième mois de traitement. Toutefois, il y a des cas, relativement assez fréquents, où, malgré le traitement employé, la réaction de Bordet-Wassermann demeure toujours très fortement positive.

Nous avons à ce sujet la communication fort intéressante de MM. Paul Chevallier et Marcel Colin, dans le *Bulletin de la Société de dermatologie et syphiligraphie* de juillet dernier. Ces deux auteurs montrent que sur 2.000 malades syphilitiques traités pour la plupart uniquement par le bismuth, plus de 40 ont vu leur Wassermann rester positif malgré le traitement. Comment interpréter de tels exemples de bismutho-résistance sérologique, que nous pourrions multiplier?

Ceci nous amène à envisager la question des bismutho-résistances « irréductibles » sérologiquement. Existent-elles vraiment? Il semble bien qu'il vaudrait mieux parler de réactions de B.-W. du sang, positives, « persistantes », plutôt que de réactions irréductibles. Ces cas doivent être rares si le traitement est bien approprié. Dans les observations de MM. Chevallier et Colin, nous voyons que les malades ont surtout été soignés par le Quinsby, sel insoluble de bismuth. Or, MM. Petges et Joulia, dans une autre communication à la Société de dermatologie et syphiligraphie, assurent que l'expérience de ces deux dernières années, durant lesquelles ils ont fait un large usage des sels de bismuth oléo-solubles, qui leur ont paru plus mordants et permettent de multiplier les séries par suite de leur tolérance locale

supérieure et de leur élimination rapide, leur a laissé l'impression que nombre de ces réactions dites irréductibles sont susceptibles de devenir progressivement négatives, avec la médication plus active que permettent ces nouveaux produits : « Nous avons par suite tendance à penser qu'il existe plus de réactions positives tenaces, persistantes, dures à réduire, que de réactions franchement irréductibles. »

Enfin, les syphilis bismutho-résistantes sérologiques, irréductibles, admettent diverses catégories, que les auteurs groupent au nombre de trois. Dans une première, les réactions semblent dues à des troubles humoraux non spécifiques. Dans une seconde, il s'agit de réactions qui dénotent l'existence d'une syphilis latente, plus ou moins vieille, et qui sont plutôt des « cicatrices humorales ».

Dans une troisième catégorie, la plus importante à notre point de vue, nous nous trouvons en présence de sujets « dont la sérologie fournit le seul signe positif d'une syphilis évolutive, mais dont les accidents ne deviennent décelables qu'après un temps plus ou moins long » (Petges et Joulia).

Nous pensons aussi qu'il n'est pas inutile de rappeler à nouveau notre observation IV, qui nous paraît bien illustrer cette catégorie de résistance sérologique et clinique au Bismuth.

Cette catégorie de réactions persistantes témoigne donc d'une syphilis en évolution. Son importance nécessite des examens approfondis des grands appareils, et en particulier de l'œil, du système nerveux, de l'oreille et l'analyse histologique, sérique et chimique des grands appareils, et cela par tous les moyens à la disposition du médecin.

Nous venons de voir comment, dans certains cas, une bismutho-résistance sérologique peut amener le médecin à poser le diagnostic de bismutho-résistance réelle. L'observation suivante, confirmation du laboratoire par la clinique, en est bien une nouvelle preuve.

OBSERVATION XXVII (*In extenso*).

(Due à M. THOREL, Le Havre. In *Bull. de la Soc. derm. de Strasbourg*, juin 1930.)

Voici une quadruple observation qui, dans sa simplicité mathématique, est presque une expérience de laboratoire et conduit à quelques considérations théoriques et pratiques.

Deux ménages qui s'ignorent complètement, M. et Mme A, M. et Mme B, se présentent à la consultation le même jour avec tous les quatre des accidents secondaires. Ce sont les maris qui, vraisemblablement, ont contaminé leur femme, car leurs accidents sont un peu plus anciens. Nous voici donc en face de quatre malades, atteints deux par deux, de la même souche de trépônèmes : la souche du ménage A, et la souche du ménage B. A noter en passant que le ménage B n'a pour unique manifestation, mari et femme, que des papulles palmaires, ce qui est déjà remarquable. Le Bordet-Wassermann est + + + + pour tout le monde. Donc, même traitement pour tous, chacun reçoit 14 injections de bismuth lipo-soluble, à raison d'une ampoule tous les quatre jours. Les manifestations secondaires s'atténuent normalement, et le traitement se termine le même jour pour les quatre malades, qui ont absorbé la même dose. Quinze jours après on passe au contrôle sérologique, et voici, c'est là le point intéressant, le résultat obtenu : pour le ménage A, mari et femme, le B.-W. est resté au maximum; pour le ménage B, il est devenu négatif.

Donc, sérologiquement, ou alors le hasard a bien fait les choses, la souche A est insensible au bismuth, à l'inverse de la souche B, qui, elle, est sensible.

La question des doses ne peut intervenir dans le résultat : les doses ont été les mêmes pour tous, et c'est justement le ménage B, un couple poids lourds qui a guéri, alors que le ménage A, un couple poids légers, est resté + + + +.

Et la vérité sérologique n'est sûrement pas loin, dans le cas présent, de la vérité clinique, car au moment du Bordet-Wasser-

mann de contrôle, les B avaient une santé florissante, tandis que si M. A ne se plaignait que d'un peu de fatigue M^{me} A commençait un iritis grave et rebelle.

Voyons enfin la fin de l'histoire. M. A, après 6 grammes de novar, n'a vu descendre son B.-W. que de + + + + à + + (bismutho et demi-arséno-résistance), et sa femme, intolérante à l'arsenic, a vu sa santé s'améliorer parfaitement, et son B.-W. tomber au négatif avec simplement de l'iodure et de l'huile grise.

Pratiquement, cette observation nous enseigne que, malgré les défaillances du Bordet-Wassermann, nous devons tenir compte de ses indications pour le diagnostic d'une syphilis résistante possible, et dans la conduite d'un traitement anti-syphilitique consécutif. Sans doute, le B.-W. ne mesure pas toujours l'intensité de la maladie, mais on ne peut nier qu'il est, malgré ses défaillances, le reflet de quelque chose. Si nous voyons des malades rester en bon état pendant de longues années avec des Bordet-Wassermann irréductibles, nous en voyons aussi dont l'irréductibilité coïncide avec une non-modification des symptômes, ou même avec un déclenchement d'accidents graves, comme chez M^{me} A. Et l'expérience nous a appris qu'il faut se méfier surtout des Bordet-Wassermann, restés longtemps silencieux et qui remontent au positif, coïncidant parfois avec des récidives cliniques.

Nous pouvons encore voir dans les faits sus-exposés qu'il ne faut pas porter un jugement absolu sur l'efficacité des traitements entre eux. On ne peut dire que le bismuth est meilleur ou plus mauvais que l'arsenic ou le mercure : il y a le médicament qui convient à la situation. La clinique et la sérologie doivent nous guider dans sa détermination.

Nous venons de voir le rôle que peut avoir le B.-W. dans l'étude de la syphilis résistante. Nous ne devons pas oublier qu'il existe d'autres réactions sérologiques : le Vernes, le Hetch, le Meinick, le Sacho-Georgi, le Kahn, pour ne citer que les plus importants. Plusieurs d'entre elles doivent être faites en même temps que le B.-W. Dans la recherche d'un

diagnostic aussi important, on ne saurait se fier à une seule méthode de laboratoire, qui doit toujours être contrôlée.

A côtés des réactions sérologiques, il existe une nouvelle réaction de laboratoire, la leucocyto-réaction, étudiée spécialement depuis 1931 par MM. Gouin, Bienvenue, Daoulas, Pérès, qui, dans certains cas, permet de poser d'avance le diagnostic de syphilis résistante. A ce titre, nous avons pensé qu'elle peut être d'un grand secours pour le médecin, et c'est pourquoi nous l'étudions ici.

II. — Leucocyto-réaction.

Un cas de syphilis grave polyrésistante, résistances prévues par la leucocyto-réaction, communiqué à la Société de dermatologie et syphiligraphie de juin 1931, par MM. Gouin, Daoulas, Pérès et Bienvenue, nous montre bien la valeur diagnostique que peut avoir dans certains cas, cette nouvelle réaction.

OBSERVATION XXVIII (*in extenso*).

(M. GOUIN, BIENVENUE, DAROULAS, PÉRÈS, *Bull. de la Soc. dermatol. syphil.*, 11 juin 1931, p. 860.)

Un cas de syphilis grave polyrésistante, résistances prévues par la leucocyto-réaction.

G... (L.), 40 ans, mariée, abandonnée par son mari à Paris, vient l'été de 1930 en Bretagne et se présente à la consultation de l'Hôpital, le 14 août.

A ce moment, la malade présente des syphilides papulo-hypertrophiques de l'anus et des grandes lèvres. Elle est soumise au traitement de novarsénobenzol. La séro-réaction est positive (++++). Index hémolytique = 2.

Le 4 septembre, à la quatrième injection, les lésions vulvaires

ont disparu, mais les faces palmaires et plantaires présentent des syphilides secondaires, ainsi que les avant-bras.

Un frottis fait ce jour sur les éléments du bras montre des tréponèmes. La malade est mise au Quimby. Elle suit irrégulièrement son traitement (3 gr. 60 de 914 et 2 gr. de Bi) et fait une absence du 16 octobre au 3 décembre, date à laquelle elle revient nous voir.

Ce jour, les syphilides palmaires ont disparu, mais les avant-bras présentent des syphilides papuleuses, les unes en nappes psoriasiformes, d'autres à éléments nécrotiques. La malade se laisse hospitaliser. Il s'agit donc d'une syphilis insuffisamment traitée et qui évolue vers une syphilis d'allure grave. Eléments papuleux, psoriasiformes et d'autres nécrotiques. (Rien aux muqueuses, pas de céphalée; les autres appareils sont normaux; rien dans les urines.)

Le 4 décembre 1930, on décide de faire une leucocyto-réaction, à la malade, en vue d'étalonner le remède qui lui convient.

Leucocyto-réaction, 0 g. 30 de 914;

Numération avant, 7196;

Numération deux heures après, 6682;

Vernes avant neuf heures, 94;

Vernes après 9 heures, 95;

Wassermann après neuf heures (+ + + +);

Meinicke après neuf heures (+ + + +).

Première conclusion. — Nous concluons donc que le novarsénobenzol ayant déterminé une leucopénie et non une leucocytose, n'a pas d'effets favorables.

Mais la leucocyto-réaction n'étant pas une méthode classique, nous passons outre et soumettons cependant la malade au 914.

4 décembre 1930 : L'injection détermine céphalée et légère intolérance.

11 décembre : Deuxième injection, 0,45, réaction identique. Les lésions cutanées semblent s'améliorer.

14 décembre : A côté d'éléments améliorés, certaines papules se recouvrent de croûtelles noirâtres, et les éléments psoriasiformes de nouvelles squames abondantes.

19 décembre : Troisième injection de 0,45. Intolérance, nausées.

20 et 21 décembre : Tous les éléments papuleux deviennent nécrotiques, les placards psoriasiformes des avant-bras s'infiltrant et sont couverts de squames (la recherche des tréponèmes dans les éléments nécrotiques est négative).

26 décembre : Quatrième injection, 0,60. Nausées, vomissements. Aucune modification des éléments.

2 janvier 1931 : Injection, 0,60; adrénaline. Nausées, vomissements. Pas d'amélioration, mais des lésions ovalaires, érosives; apparaissent aux grandes lèvres; dans ces syphilides érosives, on ne trouve pas de tréponèmes. La racine des cuisses, le bas-ventre, les lombes, se recouvrent de syphilides psoriasiformes.

8 janvier : Sixième injection, 0,60. Intolérance, d'où impossibilité d'augmenter la dose. Anciennes lésions papuleuses, nécrotiques et psoriasiformes semblent fixées. Les plaques érosives sont disparues.

14 janvier : Une septième injection de novarsénobenzol, 0,60, est précédée d'une numération. Si notre hypothèse est faite, le novarsénobenzol doit donner encore une leucopénie dans le sang du sujet.

14 janvier :

Numération avant 914, 7710;

Numération deux heures après, 6365 (1.365 leucop.);

Vernes avant, 32;

Meinicke avant, (+ +);

Bordet-Wassermann, (+ + + +);

Mêmes réactions deux heures après.

Les plaques muqueuses vulvaires disparaissent les jours qui suivent, un léger ictère fugace apparaît vingt-quatre heures, sans décoloration des selles; les doigts deviennent blancs à plusieurs reprises, les crises blanches ne sont pas douloureuses. Le 20 janvier, tout le corps de la malade devient rouge, desquamations furfuracées. Les téguments sont légèrement œdématiés.

Chacune des lésions spécifiques est devenue jambonnée, plus

rouge vineux, les squames fines psoriasiformes sont tombées, chacune des lésions est entourée d'un halo de 5 à 6 millimètres (blanc nacré), semblable aux lésions de psoriasis cicatrisées par un acide chysophanique.

Ces lisérés blanc bleuâtre réunissent les placards spécifiques entre eux. Les halos blanchâtres n'existent qu'aux membres supérieurs et coexistent avec les crises blanches des doigts.

Ce jour, 21 janvier : le Vernes est II; le Meinicke +; le B.-W (— — — +), ind. H. 2.

22 janvier : Le prurit s'installe complètement, l'érythrodermie augmente, certains éléments syphilitiques s'atténuent, d'autres sont plus infiltrés. Pas de céphalée, pas de constipation, les règles apparaissent.

26 janvier : Le halo existe toujours et est manifeste, surtout quand la malade est restée découverte. Les jours suivants, le nez et les lèvres sont également blanchâtres. Puis on assiste à la desquamation complète et à la chute des cheveux et des poils. Le 30 janvier, on cesse les pansements au cérat.

Le 2 février, la malade accuse des troubles de l'audition, se plaint de ne plus y voir et d'entendre difficilement.

5 février : On décide, malgré l'état du sujet encore en réaction cutanée violente, de soumettre la malade à un autre sel antisypilitique. *Le bismuth* est choisi et éprouvé par leucocyto-réaction.

Numération immédiatement avant le Bi : 9766;

Numération deux heures après : 10280.

La montée est de 514. Nous concluons à une indifférence du remède.

Dès le 6 février : Température, 38 degrés. Fièvre, apparition de ganglions cervicaux, raréfaction des urines, surdité complète.

9 février : Otite double. Examen du laryngologiste. Urines rares, foncées (300 à 500 grammes par jour depuis l'injection).

11 février : Devant les troubles oculaires et auditifs et l'évolution des lésions cutanées, on abandonne le quinby et on met la malade à un sel soluble de mercure.

11 février : Injection de cyanure de mercure, $\frac{3}{4}$ de centigramme.

Numération avant, 12850; deux heures après, 19532 — 6682.

Le soir, selles abondantes, sanguinolentes, intolérance.

14 février : Ce jour, réactivation de tous les éléments cutanés, mais l'intolérance de la malade au cyanure nous oblige de continuer ce sel. On s'adresse à un autre mercuriel, on fait de l'énésol (malgré l'As qu'il contient), 0 g. 3 tous les deux jours. Les urines restent toujours à 500 grammes par vingt-quatre heures.

On continue bains, ventouses région lombaire, régime lacté.

17 février : La diurèse augmente. La température est toujours 37°7, 38 degrés jusqu'au 26 février, où la malade reçoit 6 énésoles.

Ce jour, nouvelle poussée d'érythrodermie. On arrête l'énésol. La malade desquame pour la deuxième fois (mains et pieds, grands squames montant les doigts), desquamation furfuracée sur le reste du corps.

2 mars : On met la malade au biodure de mercure, et les injections sont continuées jusque fin mars. On assiste à l'amélioration de toutes les lésions cutanées, des signes oculaires et auriculaires, mais l'érythrodermie reparaît. En effet, le 22 mars, nouvelle poussée érythrodermique. On arrête le traitement. La malade a reçu 14 biodures jusqu'à ce jour.

Du 22 mars au 20 avril, évolution de l'érythrodermie et troisième desquamation.

Pendant cet arrêt thérapeutique, motivé par l'état de la malade, les lésions cutanées apparaissent à nouveau après la phase desquamative. Les troubles oculaires et auditifs sont cependant améliorés.

20 avril : Reprise du traitement. On essaye à nouveau le Bi. Nouvelle épreuve par la réaction leucocytaire. Nous savons qu'un médicament qui n'a pas donné une hyperleucocytose peut en déclencher une quelques mois après.

20 avril : Numération avant B, 7710; numération deux heures après, 9766. Donc montée de 2056, deux heures après, alors qu'il y a trois mois la montée avait été de 500.

Les autres réactions faites ce jour donnent : B.-W. (+ + + +), 2; Vernes, 27; Meinicke (+ + +).

Examen du liquide céphalo-rachidien, à la cellule de Nageotte : Pas d'hématies; albumine, 0,22; sucre normal; Weichbrot négatif; Paudy négatif; B.-W.^o —; Vernes, 0.

Du 20 avril au 30 mai, la malade reçoit 10 quinby. Dès la seconde injection, l'amélioration se manifeste et se poursuit régulièrement. L'évolution des lésions cutanées se fait normalement. Les symptômes oculaires et auditifs disparaissent, et l'état général est meilleur.

A la date du 2 juin, le Meinicke (+ + +); le Vernes est à (40); le B.-W. est (+ + + +).

Les troubles consécutifs à l'érythrodermie sont rentrés dans l'ordre; les cheveux repoussent; la peau est normale.

La malade quitte le service le 5 juin 1931 pour Paris.

CONSIDÉRATIONS. — L'intérêt de cette observation est pour nous le suivant :

Elle montre comment par la leucocyto-réaction, on a pu chez la malade prévoir l'activité d'un médicament anti-syphilitique ou la résistance à certains remèdes successivement employés.

Leucopénie chez cette malade a signifié résistance de la syphilis aux remèdes réactifs (914), (Bi).

L'hyperleucocytose a, au contraire, indiqué l'activité du médicament, et cela sans rien préjuger de la tolérance ou de l'intolérance de l'organisme.

Bien entendu, ces conclusions n'ont de valeur que pour le moment où elles sont faites, et pour le médicament avec lequel elles sont faites.

C'est ainsi que le Bi, qui avait donné une réaction leucocytaire nulle le 5 février 1931, donnait, le 20 avril, une hyperleucocytose de 2056.

En outre, un sel d'une série peut être contre-indiqué par la leucopénie qu'il donne, alors que d'autres de la même famille donnent une hyperleucocytose et peuvent être utilisés efficacement.

Elle nous permet de rectifier la conception que se sont faite de notre leucocyto-réaction, les auteurs italiens et espagnols qui s'en sont occupés : De Blagio Gregorio et Léna. Ces auteurs considèrent, en effet, que dans la leucocyto-réaction une hyperleucocytose à la deuxième heure signifierait syphilis, et une leucopénie à la deuxième heure, absence de syphilis.

S'il en était ainsi, ils auraient raison de conclure que la leucocyto-réaction est une méthode trompeuse.

Mais ce n'est pas ainsi que nous comprenons la leucocyto-réaction. Si pour nous l'hyperleucocytose signifie l'existence de la syphilis, la leucopénie ne signifie pas l'absence de syphilis. Plus explicitement, l'hyperleucocytose constate non seulement une syphilis, mais encore une syphilis réagissant au médicament employé, tandis que la leucopénie constate simplement l'absence de réactions au remède employé, qu'il y ait ou non syphilis, à moins qu'on ne l'ait essayée avec tous les médicaments spécifiques.

CONCLUSIONS.

La leucocyto-réaction a donc pour nous une valeur diagnostique et une valeur thérapeutique.

1° Du point de vue diagnostique, la leucocyto-réaction permet, quand elle est positive, d'affirmer l'existence d'une syphilis et ne permet aucune conclusion quand elle est négative.

2° Du point de vue thérapeutique, la leucocyto-réaction permet, par sa positivité ou sa négativité, de prévoir dans un cas donné l'activité ou l'indifférence du médicament employé, c'est-à-dire l'allergie ou la résistance actuelle de la syphilis, sans préjuger de la tolérance de l'organisme à ce remède.

P.-S. — « Si le malade présentait une diarrhée sanguinolente, au moment de la numération, on ne saurait en tenir

compte; d'ailleurs nous ne la pratiquerions pas. Ici, comme dans tous les cas, la numération est faite deux heures après l'injection, et cet horaire est obligatoire, sinon la numération n'a aucune valeur. Nous ne savons pas si elle est le fait de la crise hémoclasique, nous pensons qu'il s'agit d'autre chose. »

Ces nouvelles recherches orientent donc le syphiligraphe vers un nouveau moyen d'études du diagnostic humoral de la syphilis et de l'électivité du remède. Il faut cependant être très prudent dans l'interprétation des résultats, car les constatations ne sont basées que sur les évaluations du nombre des leucocytes, et on sait, par l'étude des chocs sanguins, combien est fragile ce critérium (M. Ravaut).

DIAGNOSTIC

Diagnostiquer la bismutho-résistance, c'est affirmer que les accidents qu'on observe sont bien dus au tréponème. Nous venons de voir qu'il y a deux critères importants pour classer un malade comme résistant : les critères d'ordre clinique et ceux d'ordre sérologique et bactériologique. Nous verrons qu'il faut en ajouter un troisième d'ordre parasitologique, le plus important : car mettre en évidence le germe pathogène est évidemment le meilleur procédé de diagnostic.

Les critères d'ordre clinique se distinguent par la persistance des lésions malgré le traitement intensif ou l'apparition de nouveaux accidents au cours ou après la cessation de la médication; des syphilides papuleuses ou érosives; une roséole, reparaissent ou persistent, et la ténacité au traitement se manifeste parfois même par l'élargissement des plaques muqueuses; le chancre ne s'épidermise pas ou ne diminue guère de volume; les phénomènes généraux de l'infection persistent.

Les critères d'ordre sérologique montrent que la séro-réaction, au lieu de devenir négative au cours du traitement, se montre résistante au traitement bismuthique. Souvent, la ténacité sérologique est la seule manifestation de l'infection syphilitique; mais parfois aussi ce caractère est accompagné de manifestations de résistance d'ordre clinique. La réaction de fixation positive, durable, est-elle une manifestation de la syphilis résistante, ou bien est-elle tout simplement une coïncidence, et un symptôme banal accompagnant toute lésion syphilitique ? D'après les observations que nous avons

pu recueillir, il semble bien que, dans certains cas, la syphilis résistante déterminée par les critères d'ordre clinique et sérologique, cette dernière est une manifestation du caractère de résistance, parce qu'avec le changement de médication, on observe successivement une amélioration des lésions syphilitiques et de la réaction de fixation qui, de positive, devient négative.

Les critères d'ordre histologique peuvent renseigner utilement le médecin. « La leucocyto-réaction permet, par sa positivité ou sa négativité, de prévoir dans un cas donné l'activité ou l'indifférence du médicament employé, c'est-à-dire l'allergie ou la résistance actuelle de la syphilis, sans préjuger de la tolérance de l'organisme à ce remède. » (Gouin.)

Les critères d'ordre parasitologique se basent sur la recherche de l'agent de l'infection. Les différents auteurs notent qu'en général, la disparition des tréponèmes des lésions syphilitiques se produit relativement assez vite pendant le traitement. On affirme qu'après la deuxième ou la troisième injection, on ne trouve plus de tréponème dans les lésions. C'est pourquoi le critérium parasitologique acquiert tant de valeur. Dans une syphilis diagnostiquée par la présence de lésions syphilitiques, séro-réaction + et présence de tréponèmes, ces derniers, d'après l'opinion générale, disparaissent le plus vite des lésions, tandis que l'amélioration clinique et la négativité de la séro-réaction mettent plus de temps à se produire. Si, dans un cas donné et au début du traitement, on trouve des tréponèmes, on incline à penser qu'il s'agit d'une résistance au traitement spécifique. Cette recherche du tréponème dans les lésions visibles est souvent difficile et délicate, et c'est ce qui pratiquement peut la rendre aléatoire.

Enfin, les critères d'ordre thérapeutique ont aussi une grosse valeur dans le diagnostic d'une bismutho-résistance. Nous savons que, sauf de très rares exceptions dues à des polyrésistances, les accidents rebelles à la thérapeutique

bismuthique guérissent par le mercure ou par des injections d'arsenic, exceptionnellement par des sels d'or (Jeanselme et Burnier, Louis Fournier et Guénot).

Il est du reste essentiel, avant de changer de médication, de vérifier qu'on a traité le malade à des doses suffisantes. Parfois, en continuant le traitement par des doses plus élevées, on triomphe de soi-disant accidents bismutho-résistants.

Toutefois, il ne faudra pas hésiter à changer de médicament, si les résultats obtenus sont nuls ou insignifiants. On sait que, dans ces cas, la syphilis peut être doublement dangereuse. Pour les malades d'abord : la syphilis bismutho-résistante se comporte comme une syphilis activée. Par suite, il faut mettre ces malades à l'abri d'une maladie à marche rapide qui pourrait provoquer chez eux des accidents graves. Enfin, du point de vue prophylactique, ces malades porteurs d'accidents contagieux sont un important facteur de dissémination de la syphilis, aussi importe-t-il de les blanchir rapidement.

Quand à la date d'apparition des accidents, elle ne peut apporter d'élément diagnostique. La bismutho-résistance peut se montrer d'une façon tardive, ou bien précocement. Et cette précocité d'apparition, jointe à un Bordet-Wassermann négatif, ne doit pas faire rejeter le diagnostic de bismutho-récidive.

*
**

Nous venons de voir que la bismutho-résistance peut se remarquer chez des malades dont les premiers accidents ont disparu sous l'influence d'un premier traitement bismuthique et chez lesquels, sous une forme cutanée, muqueuse ou viscérale, le tréponème réapparaît. A quoi cela tient-il; et comment s'expliquer cette résistance, objet de déception pour le médecin? C'est à cette question que nous allons maintenant essayer de répondre.

PATHOGENIE

Il existe peu de médicaments, en thérapeutique, qui répondent entièrement aux espoirs que des succès cependant répétés ont pu faire mettre en eux. Trop souvent, des échecs viennent jeter le doute sur l'efficacité de produits jugés longtemps excellents. Tous les jours, nous pouvons trouver de nouveaux exemples pour illustrer cette constatation.

Au début, en effet, de la découverte du sérum anti-diphthérique, on a cru que la maladie était définitivement jugulée. De plus en plus, nous voyons maintenant qu'au lieu de 20 ou 30 cc. primitivement suffisants pour guérir des cas moyens, il faut maintenant user de doses considérables avec des résultats qui ne sont plus ceux auxquels nous étions habitués.

Nous pourrions de même citer le sérum antiméningococcique. Son action, après s'être émoussée pour le méningocoque A, diminue aussi pour le méningocoque B.

Dans le traitement de la syphilis, la médication arsenicale, après s'être montrée longtemps excellente, s'avère elle-même déjà moins efficace dans de nombreux cas. En particulier, des phénomènes de résistance, constatés autrefois de loin en loin, voient maintenant leur fréquence augmenter de jour en jour.

Dans un autre domaine, en viticulture, M. Dubreuilh a montré que la résistance du mildiou aux bouillies cupriques nécessite actuellement des doses deux fois plus fortes de bouillie cuprique qu'autrefois, avec des résultats moindres.

Et nous venons de voir que la même constatation, bien qu'à un degré moindre, doit être faite pour la médication bismuthique, d'un emploi cependant récent en thérapeutique.

Cela s'explique. C'est qu'en effet, avec le bismuth, comme avec tout autre produit, la thérapeutique antiparasitaire est un conflit entre le germe et le médicament, au sein d'un organisme qui joue un rôle dans la lutte.

La pathogénie de la bismutho-résistance constitue donc un problème complexe, encore à l'étude, à données multiples, où interviennent non seulement les modalités thérapeutiques (médicaments, doses, fréquence d'administration), mais encore la réaction de l'organisme (terrain) et celles de l'agent pathogène (germe).

Il y aurait par conséquent, dans l'hypothèse la plus simple, des bismutho-résistances :

- a) par capacité de défense spontanée ou acquise, propre à un tréponème donné;
- b) par défaillances humorales ou tissulaires, spontanées ou acquises, propres à un malade donné;
- c) par erreurs thérapeutiques augmentant l'un ou l'autre.

Malheureusement, un certain nombre de données expérimentales cliniques nécessaires manquent encore pour faire une bonne mise au point de cette pathogénie de la bismutho-résistance.

Pour les avoir, le malade devrait d'abord être examiné à tous les points de vue pour pouvoir déterminer la cause probable qui favorise l'évolution d'une infection tenace.

Le meilleur critérium est encore la découverte du parasite, soit à l'ultra, soit par un autre procédé. Cette recherche est relativement facile dans les lésions locales récentes : syphilis primaire et secondaire; elle est très difficile dans les lésions anciennes comme les cicatrices de chancre, par exemple; elle est pratiquement sans résultat dans les lésions de syphilis tertiaire. Dans ce cas, le seul moyen qui est à la disposition du médecin est l'inoculation à l'animal, qui d'ailleurs donne des résultats infidèles. C'est encore pis avec la recherche directe du tréponème dans le sang, mais toute amélioration de

technique, tout nouveau procédé pratique d'examen, serait encore à étudier, afin qu'on puisse dépister le parasite, non seulement dans les lésions syphilitiques, mais encore dans l'organisme.

L'étude du médicament, enfin, n'est pas sans importance. Son rôle se manifeste par les cas résistants qui sont constamment améliorés par le changement de médication. Ceci exige des examens biochimiques sur l'action du produit sur le tréponème, et aussi sur la formation de l'immunité.

Toutes ces recherches sur le rôle du terrain, de l'agent et du médicament sont très complexes et très difficiles à réaliser d'une manière complète. Elles sont surtout très difficiles dans le cas de syphilis latente, tout particulièrement à cause de l'impossibilité pratique de chercher le tréponème dans l'organisme. Cependant, il nous semble qu'elles sont indispensables pour arriver à donner une explication du phénomène de la résistance de certains sujets au bismuth.

Nous allons cependant essayer de tirer quelques données pathogéniques des observations que nous avons pu recueillir et des travaux publiés sur la question, que nous avons trouvés, pour une bonne part, réunis dans la remarquable thèse de M. Magimel. Nous étudierons successivement le terrain, le tréponème, le médicament.

I. — Le terrain.

L'organisme, à la suite de son infection par le tréponème et du traitement par les sels de bismuth, va réagir contre ces deux éléments, suivant diverses modalités qu'il convient d'envisager séparément.

A. — ACTION DE L'ORGANISME SUR LE MÉDICAMENT.

Les sels de bismuth, solubles ou insolubles, sont des produits toxiques pour l'organisme et n'agissant pas directement.

Levaditi et Nicoleau, profitant de leurs expériences antérieures sur l'atoxyl et sur la notion de « trypanotoxyl », sont arrivés à déterminer que les sels de bismuth, incapables de détruire les trypanosomes et les spirilles à certaines concentrations, deviennent fortement parasitocides *in vitro*, dès qu'on les met en présence d'un extrait hépatique frais, ou de fragment de foie, à la température de 37 degrés. Le nouveau corps, résultant, *in vitro*, de cette association, est un complexe colloïdo-bismuthique, qui a été désigné par Levaditi et Nicoleau, sous le terme de « bismoxyl ». Le principe transformateur influençant les dérivés bismuthiques pour engendrer le bismoxyl a été dénommé conventionnellement le « bismogène ».

Nous voyons l'immense intérêt qui peut s'attacher à cette question. Avons-nous là la clef du mécanisme de réactivation du bismuth introduit dans l'organisme, et aussi celle de sa non-réactivation, se traduisant par des phénomènes de résistance?

Ces derniers auteurs ont pu généraliser leurs constatations sur le « bismoxyl », pour établir que ce complexe, ou albuminate de bismuth, obéissait aux mêmes règles avec les sels solubles ou insolubles.

Sans doute, le terme de « complexe colloïdo-bismuthique » exprimant la fixation du métal sur les matières protéiques est une satisfaction « verbale », à notre époque où les théories de floculation sont en vogue. Il peut permettre tout et rien.

Néanmoins, un fait positif émerge des expériences de Levaditi et de ses collaborateurs : le « bismoxyl », en général, représente bien en puissance un mélange d'albumine animale (extrait hépatique par exemple) à de faibles doses de bismuth; ce mélange est indubitablement doué de propriétés spirillicides plus actives que de grosses masses correspondantes de bismuth. Cela se passe dans un tube à essais, mais Nicoleau a réussi à reproduire le même résultat chez l'animal (lapin). Dans ces conditions, la question est de savoir si de

faibles doses de bismuth, activées par des extraits d'organes, peuvent avoir les mêmes effets que des doses massives, si de faibles traces de bismuth circulant dans l'organisme sont comparables à celles de principes catalytiques?

Maubert, Jaloustre, Lemay et Audréoly, à ce sujet, ont pu rapporter que le tartro-bismuthate de potassium et de sodium précipite la catalase des extraits hépatiques, et que le précipité bismuth, extrait hépatique, contenant la catalase, est spirillicide *in vitro*, alors que le précipité bismuth-ovalbumine ne l'est pas.

Cependant une publication de L. Fournier et de ses collaborateurs vient encore compliquer le problème. Ces auteurs ont trouvé « qu'un complexe bismuth-nucléine » s'est également montré actif contre des lésions syphilitiques primaires ou secondaires, et a fait, après une seule série d'injections, disparaître la réaction de B.-W. dans un certain nombre de cas. Or, le composé bismuth-nucléine « n'est pas un bismoxyl et n'agit pas *in vitro* sur les trypanosomes et les spirilles ». La discussion reste ouverte, par conséquent, sur le principe même de la thérapeutique par le bismuth.

Comme le dit Magimel dans sa thèse, « ne doit-on pas avoir dans l'adjonction des albumines animales au bismuth introduit dans l'organisme l'explication d'un choc nucléinique selon les théories actuelles de Vidal ? » Le « bismoxyl » et le « bismogène » ne sont-ils pas qu'une illustration de choc ?

Enfin l'intervention des leucocytes et du tissu lymphoïde sur les composés bismuthiques est mise hors de doute à l'heure actuelle, et l'on peut concevoir que, si cette action varie, l'action médicamenteuse puisse également se modifier.

Jakimoff, en 1911, a insisté sur la leucopénie initiale observée à la suite de fortes doses de 605. Le processus général de l'action de ce produit serait :

a) sur les éléments existant dans le sang : vieillissement précoce (augmentation des polynucléaires neutrophiles) et mûrissement rapide (augmentation des mono et formes de transition). Kakunoff parle même de forme de transition;

b) sur les éléments en provenance des organes homopoiéti-

ques (par excitation de ceux-ci) : mise en circulation de formes jeunes.

La leucopénie des fortes doses serait due à leur pouvoir inhibiteur plus grand sur les organes hémopoïétiques. Elle semble faire partie aujourd'hui de ce qu'on appelle les phénomènes de choc.

D'Amato, de Blasio, Babalian, ont étudié cette crise hémoclasique : pour eux, elle serait rarement positive en dehors de la syphilis et aussi dans la syphilis récente. Au contraire, la possibilité serait fréquente dans la syphilis ancienne.

Ces faits d'ordre expérimental, obtenus par les sels d'arsenic, paraissent bien conserver toute leur valeur si on les transporte sur le terrain de la bismutho-résistance.

Gouin, récemment, a en effet repris la question au point de vue clinique, avec ce qu'il dénomme la leucocyto-réaction dans la bismutho-résistance. Nous savons que cette réaction consiste simplement en une leucopénie franchè, deux heures après l'injection médicamenteuse, et quand elle se produit, elle permettrait de prévoir la résistance au médicament injecté (bismuth dans l'observation de Gouin).

Cependant, toutes ces données sont encore bien incomplètes, et nous permettent bien difficilement de voir l'action que joue l'organisme sur le médicament dans la production de la bismutho-résistance. Tout au plus, pouvons-nous admettre que si, en raison de l'état physico-chimique du sang des tissus de l'organisme, ou pour toute autre raison, le bismuth, forme active du médicament, ne se produit pas, le bismuth ne sera pas tréponémicide. C'est à cela que nous pouvons nous rapporter pour faire découler pour une certaine part la bismutho-résistance d'un état spécial des humeurs de l'organisme, ne transformant pas les sels de bismuth de façon à les rendre spirillicides.

B. — ACTION DE L'ORGANISME SUR LE TRÉPONÈME.

Nous venons de voir que l'organisme joue un rôle important dans la transformation des sels de bismuth. Comme pour tout

autre germe, il a tendance à s'organiser pour lutter de lui-même contre le tréponème. Et bien que leur existence ne soit pas démontrée, il est vraisemblable de penser que c'est par l'intermédiaire d'anticorps spécifiques que l'individu se défend.

Cette hypothèse cadre bien, du reste, avec ce que l'on sait des variations sérologiques. Nous voyons souvent une réaction de Bordet-Wassermann positive dans les syphilis secondaires banales, et négative au cours des syphilis malignes.

C'est ainsi que nous pouvons penser avec M. Levaditi que « dans l'évolution naturelle de la syphilis, certains parasites peuvent échapper à la destruction en se vaccinant contre les anticorps ». Nous en arrivons à une variété de bismutho-résistance en rapport avec une diminution de qualité ou de quantité de ces anticorps, car ainsi que l'a dit Brocq : « Il serait extraordinaire que la syphilis soit la seule maladie dans laquelle la réaction de chaque individualité ne jouerait pas un rôle prépondérant. »

Cependant, si l'action de l'organisme sur le médicament et sur le tréponème permet d'éclairer une partie de la pathogénie de la bismutho-résistance, deux autres facteurs qui nous semblent jouer un rôle aussi important dans l'explication de ce problème, doivent aussi être envisagés : le tréponème et le médicament. Nous allons les étudier successivement.

II. — Le tréponème.

Des arguments expérimentaux et cliniques, et parmi ceux-ci l'observation de M. Thorel, à la Société dermatologique de Strasbourg en juin 1930, paraissent bien, en effet, établir l'importance fondamentale du tréponème dans le mécanisme de la bismutho-résistance.

A. — ARGUMENTS EXPÉRIMENTAUX.

Les arguments que nous allons donner se rapportent plus particulièrement à l'arsenic, le médicament le plus étudié,

au point de vue des phénomènes de résistance, mais demeurent également vrais pour tout autre produit, le bismuth en particulier.

Erlach a montré, dès 1907, que l'on pouvait créer artificiellement des races de trypanosomes, accoutumés à la fuschine, au trypanroth, à l'atoxyl. Mais déjà Danysz, étudiant en 1900 l'immunisation de la bactérie charbonneuse, constatait déjà que dans les rechutes on avait affaire à des parasites plus ou moins immunisés contre l'action du médicament et contre celle de l'organisme.

Depuis, de nombreux auteurs ont confirmé l'existence de ce phénomène. Il est maintenant de pratique courante de laboratoire si on veut, par exemple, obtenir des trypanosomes résistants chez un rat atteint de trypanosomiase de le soumettre à un médicament spécifique, mais administré irrégulièrement à des doses insuffisantes. On peut aussi constater que si on transporte successivement ces trypanosomes sur plusieurs souches de rats sains, ces derniers présentent les mêmes phénomènes de résistance que ceux observés sur la première souche.

Or, nous savons (Levaditi) que le tréponème peut aussi s'accoutumer aux médicaments, et bien mieux, aux anticorps dirigés contre lui par l'organisme qui l'héberge.

Aussi on peut concevoir que chez l'homme une même souche de tréponèmes, soumise un grand nombre de fois chez des malades successifs à des doses de bismuth insuffisantes pour les détruire; puisse y devenir insensible, et qu'un individu inoculé par une de ces souches, soit résistant au traitement bismuthique.

Enfin, il n'est pas certain que le tréponème ne subisse pas de métamorphoses dans l'organisme, en particulier pour y prendre des formes de résistance. Cette question est fort controversée, et si l'on n'admet plus tous les aspects décrits notamment par Mac Donagh (sporulation, enkystement), l'immutabilité du tréponème reste encore à démontrer. Quoi qu'il en soit, celui-ci paraît trouver dans le système

lymphatique. « Un milieu particulièrement favorable à « l'accrochage », et à la survie latente sous une forme ou sous une autre » (Barthélémy).

B. — ARGUMENTS CLINIQUES.

L'argument le plus sûr en faveur du rôle que peut jouer le parasite dans le phénomène de la bismutho-résistance paraît bien être l'observation des cas où le contaminateur et le contaminé se montrent tous deux bismutho-résistants. Il est vrai aussi que le nombre des cas inverses, où le contaminateur et le contaminé ont des syphilis d'évolution différente, est infiniment plus grand.

Néanmoins, dans les quelques cas publiés, le tréponème paraît jouer un rôle prépondérant, et il serait intéressant de rechercher systématiquement, en présence d'une syphilis bismutho-résistante, comment se comporte la maladie du partenaire. Ce n'est que par une étude comparative approfondie de ces cas de syphilis résistantes jumelées, que l'on pourra conclure s'il existe bien des tréponèmes spéciaux accoutumés au bismuth.

Nous pouvons mentionner à nouveau à ce sujet le bel exemple de syphilis jumelée publié par M. Thorel, du Havre (*Bull. de la Soc. de derm. de Strasbourg*, juin 1930), et qui, dans sa simplicité, est presque une expérience de laboratoire. Le médicament n'étant nullement en cause dans le phénomène produit, M. Thorel a constaté des phénomènes de résistance chez deux époux infestés par une même souche de tréponèmes : résistance sérologique, confirmée en partie par la clinique. Pendant toute la durée du traitement bismuthique, les deux malades ont eu un Bordet-Wassermann + + + +, et tandis qu'à la vérité, le mari ne se plaignait que de fatigue, la femme commençait un iritis grave et rebelle.

Sans doute, comme le fait remarquer J. Montpellier dans le *Maroc médical* (n° 49, 15 juin 1926), cette résistance jumelée peut être le fait du hasard. Il peut être plus vraisemblable d'admettre que cette analogie de réaction médicamen-

teuse traduit une similitude de qualités biologiques des deux tréponèmes, similitude que laisse déjà supposer une certaine analogie d'évolution clinique.

Il faut reconnaître toutefois que les cas de résistance conjugale publiés, pas très nombreux avec l'arsenic, sont encore plus rares avec le bismuth (nous n'avons pu en recueillir qu'un cas).

Aussi les adversaires de l'existence de syphilis résistantes jumelées font remarquer la rareté des cas observés et invoquent une coïncidence qui ne doit pas étonner. Malgré le petit nombre de bismutho-résistances simples, publiées, cette coïncidence n'est évidemment pas impossible.

III. — Le médicament.

Le médicament intervient-il dans la genèse de la bismutho-résistance ?

Pour répondre à cette question, il faut se rappeler qu'en thérapeutique, si la « qualité » du produit que l'on utilise a une importance considérable, la façon de s'en servir acquiert, dans le traitement de la syphilis en particulier, une importance encore plus grande. Et dans la pathogénie de la bismutho-résistance, il faut envisager non seulement les échecs dus aux médicaments, mais encore et surtout les erreurs thérapeutiques qui sont le fait de l'irrégularité du malade, de la timidité ou de l'insuffisance du médecin.

La constatation que les phénomènes d'arséno-résistance deviennent de plus en plus fréquents, alors que les cas de bismutho-résistance ne sont qu'accidentellement observés depuis trois ou quatre ans, suffit à établir l'importance de cette considération.

A. — LE MÉDICAMENT.

Nous savons que les composés bismuthiques se différencient, au point de vue chimique, en deux groupes principaux : les sels solubles et les sels insolubles.

a) Les sels solubles dans l'eau : Ce sont presque tous des tartrobismuthates ou leurs dérivés. Tels sont : le sigmuth, le tartroli, le benzobismuth, le luatol, le galismuth, le solubyl, etc., et le dernier né le B. S. M. La voie intramusculaire est pratiquement la seule employée, et l'injection de ces sels est souvent douloureuse.

b) Les sels lipo-solubles de plus en plus employés : tels le bivatol, le solmuth, le cardyl, etc.

c) Sels insolubles : Actuellement encore, les plus nombreux. Chimiquement, ils s'y trouvent sous l'un des trois états suivants, mélangés à un excipient huileux en général.

1° Soit à l'état de bismuth métal, type néotrépol, amalgame de bismuth, bismuthoïdol, etc.;

2° Soit à l'état de sel minéral. Ce sont presque tous les hydroxydes de bismuth, du type muthanol, curalues, oxymuth, B. I. A., etc.;

3° Soit à l'état de sel organique. Ce sont les bismuths du type quinby, rubyl, etc., qui sont des iodobismuthates de quinine.

Tous ces composés agissent par le bimétal qu'ils contiennent. Leur rapidité d'action dépend de la libération plus ou moins rapide de ce bimétal, c'est-à-dire de la fixité plus ou moins grande du sel, plus que de leur teneur en bimétal.

La forme d'administration du médicament semble bien ne jouer qu'un rôle secondaire dans le problème qui nous intéresse : dans les observations que nous avons pu recueillir, sels de bismuth solubles et insolubles sont également en cause. Cependant, les iodobismuthates de quinine et le bismogénol prennent la tête avec, respectivement, 7 et 10 cas de résistance à leur actif. Au contraire, nous n'avons observé qu'un cas défavorable à l'actif des sels de bismuth lipo-solubles. Les excellents résultats obtenus avec ces derniers, le bivatol en particulier, expliquent bien la faveur qu'ils obtiennent de plus en plus à l'heure actuelle auprès d'un grand nombre de médecins spécialisés.

La thérapeutique de la syphilis par le bismuth a donc actuellement à sa disposition, surtout avec les sels lipo-solubles, d'excellents produits. C'est au malade et au médecin de comprendre leurs obligations et leurs devoirs respectifs.

B. — ERREURS THÉRAPEUTIQUES.

Les observations que nous avons pu recueillir nous montrent en effet que des erreurs de thérapeutiques sont à la base des phénomènes de résistances observées. Erreurs de la part du malade qui n'a pas suivi régulièrement son traitement au cours d'une série de piqûres ou qui n'est pas revenu consulter son médecin à la fin d'une période de repos prévue par ce dernier; erreurs de la part du médecin, injectant des doses trop faibles à des intervalles trop éloignés; et ne prolongeant pas assez les séries.

Dans une communication à la Société de dermatologie de Strasbourg (p. 1046, année 1932), MM. G. et A. Petges, et M. Joulia, font remarquer « que dans les cas de réaction de Bordet-Wassermann du sang, positives persistantes, chez les malades soignés par le bismuth, *tous* ont eu un traitement de début insuffisant, et que des médicaments administrés le plus souvent aux doses fortes ont pu modifier favorablement certaines de ces réactions positives persistantes. »

Tel est l'état actuel des connaissances cliniques et expérimentales, sur la nature des phénomènes de bismutho-résistance. Comme nous venons d'essayer de le démontrer, ces phénomènes sont encore bien complexes, et la pathogénie de la bismutho-résistance ne saurait être univoque. Il faut tenir compte des divers facteurs que nous venons d'envisager, car si un seul peut être parfois incriminé, le plus souvent ils se combinent sans qu'il soit possible de faire exactement la part de chacun d'entre eux.

PRONOSTIC

Il est encore bien délicat d'établir un pronostic d'ensemble des cas de bismutho-résistance que nous venons d'observer.

Pour établir un *pronostic d'avenir*, nous manquons de recul : la première observation de bismutho-résistance publiée date, en effet, de 1922. Aussi sommes-nous réduits à des hypothèses.

Néanmoins, dans tous les cas, même les meilleurs, il est certain qu'une bismutho-résistance est un incident très défavorable. On a forcément perdu un certain temps, et le tertia-risme peut en profiter pour apparaître ou se rapprocher.

Mais le pronostic ne doit pas être trop grave, si l'on constate que le malade est sensible aux autres médications et surtout à l'arsenic. Son avenir n'est pas plus compromis en somme que celui de tant de malades, qui hésitent si longtemps avant de commencer un traitement actif ou qui ne tolèrent pas le bismuth.

Si, au contraire, comme cela paraît être malheureusement souvent le cas ici, le malade est pluri-résistant, tout permet de supposer que le pronostic lointain est grave, d'autant plus grave que les essais successifs de traitements n'auront fait qu'activer la syphilis.

Le pronostic rapproché est favorable pour les malades qui sont sensibles à d'autres médications. Pour les pluri-résistants, il doit être réservé. Si dans les cas qu'il nous a été donné d'étudier, nous n'avons pas trouvé de complications viscérales mortelles, il ne faut pas oublier cependant que la syphilis jeune peut causer des morts. Et sans aller jusqu'à ces

cas mortels, les récidives viscérales chez les bismutho-résistants revêtent souvent des formes tertiaires graves et peuvent laisser des séquelles.

En définitive, seules sont bénignes, les bismutho-résistances qui n'atteignent que la peau et qui guérissent par d'autres médicaments : mercure ou arsenic. Les pluri-résistances d'une part, les récidives viscérales d'autre part, comportent des risques certains tant pour le présent que pour l'avenir du malade.

TRAITEMENT

Nous venons de voir que, dans un certain nombre de cas, des phénomènes de bismutho-résistance sont imputables à des erreurs de thérapeutique. Il n'en est pas toujours ainsi, et nous savons qu'il existe des récidives de la syphilis après un traitement fait cependant d'une façon très régulière. Ce sont ces cas de bismutho-résistance qu'il importe au médecin d'abord de prévenir dans toute la mesure du possible, et, ensuite, éventuellement, de guérir si les accidents se déclarent malgré toutes les mesures prophylactiques prises.

I. — Traitement prophylactique.

Le premier devoir du médecin est, en effet, d'essayer de prévenir la bismutho-résistance. Nous savons les résultats fâcheux que provoquent des traitements insuffisants ou insuffisamment prolongés : phénomènes d'accoutumance de la part des tréponèmes et qui se manifestent ensuite par des résistances parfois irréductibles à des injections massives.

Il faut d'abord que le médecin surveille bien attentivement son malade, surtout pendant les premières injections, afin de se rendre compte si le bismuth produit bien les effets escomptés. Si l'action paraît plus lente que d'habitude, si l'on se trouve au début d'une bismutho-résistance larvée, on peut faire usage d'autres sels de bismuth : les liposolubles de préférence, à des doses et fréquences convenables. Mais il est préférable, sauf motifs bien spéciaux, de changer résolument d'orientation en usant, comme nous le verrons plus

loin : d'un antisypilitique différent et d'agents non spécifiques destinés à modifier le terrain.

Il faut enfin que le malade et le médecin se conforment bien aux règles d'emploi des sels de bismuth.

a) CURE D'ATTAQUE. — Même dans la cure d'attaque, de nombreux médecins recourent, en effet, de plus en plus au bismuth. Si l'on compare les résultats qu'ils obtiennent à ceux que donne la médication arsenicale, ils ne paraissent pas inférieurs, et ils sont obtenus au prix de moins de risques pour le malade et de soucis pour le médecin.

Cependant, l'opinion courante actuelle dans le traitement de la syphilis est d'utiliser l'arsenic dans le traitement d'attaque et le bismuth dans le traitement d'entretien. On pense, en effet, que les arsenicaux agissent plus vite, frappent plus fort et font disparaître plus rapidement chancre et accidents secondaires que les sels de bismuth. D'où leur indication pour les cures d'attaque.

Il n'y a peut-être là qu'une apparence. Si, suivant l'idée première d'Erlich, on appliquait d'emblée des doses fortes d'arsenic, 30, 40, même 60 centigrammes, l'argument aurait sa valeur. Or, nous savons que pour tâter la susceptibilité du malade, dans la crainte d'accidents, on débute à de toutes petites doses, dont l'activité est bien faible, et qui, souvent, sont causes d'arsénio-résistance. Ces deux contre-indications n'existent que très rarement pour le bismuth, dont l'innocuité plus grande permet dès le début du traitement l'emploi de fortes doses.

A ce sujet, MM. Emery, Rasis et Morin (réunion derm. de Strasbourg, juin 1930) ont appliqué la règle thérapeutique suivante à 86 malades avec excellents résultats : une première série de 12 injections de 0 g. 063 de Bi-métal chacune, à raison de trois par semaine, soit approximativement 0 g. 20 de Bi-métal par semaine. Un mois de repos entre la première et la deuxième série, six semaines entre la deuxième et la troisième, deux mois entre la troisième et la quatrième, trois mois entre la quatrième et la cinquième (traitement poursuivi deux ans).

b) CURES ULTÉRIEURES. — Pour les syphilitiques secondaires récents, même règle thérapeutique, avec cependant poursuite du traitement beaucoup plus longtemps : au moins trois ans à titre obligatoire, et facultativement pendant un temps indéterminé.

Enfin, il faut ajouter que, pour obvier à ces récides, certains auteurs emploient comme traitement d'attaque une série conjuguée d'arsenic et de bismuth. Si cette méthode a des avantages certains, elle présente aussi un grave inconvénient du fait que s'il se produit des phénomènes de résistance, on ne sait quel médicament il faut incriminer. De plus, les deux médicaments étant toxiques, l'un pour le foie, l'autre pour les reins, on risque de léser les émonctoires et d'être dans l'impossibilité de continuer toute médication. Pour obvier à ces inconvénients, il suffit d'alterner simplement les séries en laissant entre elles un intervalle suffisant qui permet de juger des effets de la médication.

II. — Traitement curatif.

On ne peut malheureusement, dans tous les cas, éviter ou prévenir une bismutho-résistance; nous l'avons vu, il en est certaines qui existent d'emblée.

Dans ces cas, il ne faut pas s'obstiner, à continuer la médication bismuthique. Nous avons remarqué que ces syphilis bismutho-résistantes sont très sensibles à l'action de l'arsenic et du mercure. Dans un cas en particulier, 3 injections de novar ont suffi pour faire disparaître des lésions cutanées rebelles. Aussi est-ce à ces deux médicaments que nous aurons le plus souvent recours.

Il ne faut pas cependant oublier qu'il y a des cas où le problème thérapeutique se complique singulièrement. Les poly-intolérances aux trois médicaments sont rares, et on peut toujours d'ordinaire avoir la possibilité de continuer le traitement avec l'un d'eux. Cependant, dans les cas très

rare de poly-résistance complète, ou de poly-intolérance, le médecin doit aussi avoir recours à l'une des médications antisypilitiques mineures : iodures, sels d'or, antimoine, vanadium, uranium, quinine.

Aussi on voit que, même privé de bismuth, d'arsenic, ou de mercure, le médecin n'a pas épuisé la liste des anti-sypilitiques. Il ne doit d'ailleurs jamais oublier l'aide puissante qu'il peut retirer de l'emploi des composés iodiques.

Avant de clore ce chapitre, il nous faut dire quelques mots des médications non spécifiques. Ces prescriptions, trop souvent oubliées, peuvent cependant aider grandement un individu débilité dans sa lutte contre le tréponème et faire cesser une bismutho-résistance de terrain.

Il est d'abord utile de relever l'état général si celui-ci est défectueux. Une vie régulière, exempte de trop gros travaux, de soucis absorbants, une bonne hygiène, des cures de soleil ou d'air marin s'imposent.

Les cures de désintoxication chez les bismutho-résistants à reins déficients, la médication tonique avec ses infinies variétés, rendront les plus grands services, à la condition d'être maniées sans excès.

Si un examen soigneux établit une défaillance organique due à une insuffisance humorale ou endocrinienne, l'opothérapie sera un adjuvant de premier ordre pour le médecin (Jimenez, Gougerot).

Enfin, les notions récentes, quoique encore « nébuleuses en plus d'un point » (Barthélémy), sur l'allergie dans la syphilis ont ouvert la voie aux thérapeutiques « de choc », dans la bismutho-résistance : pyélothérapie et malariothérapie, qui sont toutefois des moyens d'exception.

CONCLUSIONS

I. — L'introduction d'un médicament en thérapeutique est parfois particulièrement marquée par la fréquence des accidents qu'il produit. Une technique encore imparfaite dans l'application du produit d'une part, l'étude et la critique serrée qu'il ne manque pas de soulever d'autre part, mettent en lumière les malades résistants à la nouvelle médication.

II. — Les bismutho-résistances cliniques sont très peu nombreuses. Elles sont constatées plus souvent chez des sujets traités à des doses insuffisantes ou insuffisamment prolongées que chez des sujets traités d'une façon correcte.

Les bismutho-résistances sérologiques, sans doute plus fréquentes, sont en revanche beaucoup plus difficiles à interpréter, et ne traduisent pas toujours — tant s'en faut — l'existence d'une résistance clinique masquée.

III. — Les récidives se présentent le plus souvent sous l'aspect de syphilides papulo-squameuses sur la peau et de plaques muqueuses hypertrophiques suintantes sur les muqueuses.

IV. — L'élimination du métal servant de signature à sa circulation ne paraît pas troublée par les phénomènes de bismutho-résistance. La résistance manifestée par certaines lésions ne défend pas, d'une façon absolue, de la mauvaise élimination urinaire du métal.

V. — La pathogénie de la bismutho-résistance est un problème complexe, aux données encore bien imprécises : aussi

ne saurait-elle être univoque. Néanmoins, trois facteurs principaux paraissent la conditionner :

1° Le tréponème joue assurément un rôle très important, lié à l'existence de souches rendues résistantes par mithridatisation;

2° Le terrain tient son importance de la formation ou de la non-formation du « bismoxyl », complexe colloïdo-bismuthique qui est la forme active du médicament.

3° Le médicament, enfin, est à considérer. Si les phénomènes de résistance se produisent aussi bien avec les sels solubles que les sels insolubles, ils sont extrêmement rares avec les sels liposolubles, qui paraissent être la forme d'administration la meilleure du médicament.

VI. — Dès qu'un malade ne paraît pas tirer tout le bénéfice escompté de la médication bismuthique, ce produit doit être abandonné au profit de l'arsenic et du mercure.

VII. — Cependant, ces cas de *bismutho*-résistance n'ôtent rien de la valeur thérapeuthique du bismuth, qui reste et s'affirme un médicament de premier ordre.

VU : *Le Doyen*,
C. SIGALAS.

VU, BON A IMPRIMER :
Le Président,
G. PETGES.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Bordeaux, le 13 décembre 1932.
Le Recteur de l'Académie,
A. TERRACHER.

BIBLIOGRAPHIE

- AUBRY. — Recherche du bismuth dans l'urine. *Journ. de pharm. et de chim.*, janv. 1922, t. XXV, p. 15.
- Les sels solubles et insolubles en bismuthothérapie. *Concours médical*, 26 déc. 1926, p. 1650.
- AMENTÈA. — Action du bismuth sur le sang. Variation de la formule leucocytaire. *Bul. Soc. pharmacol.*, XXXII, 1925, p. 320.
- BARBOZA. — Syphilis thérapeutico-résistante, *Brazil médic.*, n° 3, 18 janv. 1930, p. 77.
- BARTHÉLÉMY et RABUT. — Données expérimentales de l'arsenico-résistance. *Journ. méd. franç.*, août 1931.
- Traitement des syphilis arsénio-résistantes. *Journ. méd. franç.*, août 1931.
- BERTHET. — Traitement de la syphilis par le bismuth. Thèse Paris, 1922.
- BINET (L.). — Modifications chimiques subies par l'huile injectée dans le tissu sous-cutané. *C. R. Soc. de biol.*, séance du 31 oct. 1925, p. 1076.
- BIZARD (L.) et JOLIVET (L.). — Deux observations d'insuffisance du traitement antisiphilitique par le bismuth dans la grossesse. *Biol. méd.*, XVI, mars 1926, p. 139.
- CHEVALIER (P.) et COLLIN (M.). — Sur 200 cas de syphilis en traitement; les 40 cas dont le B.-W. est resté positif malgré le traitement. *Bull. Soc. de dermat. de Strasbourg*, 8 mai 1932, p. 1021.
- CICILE (H.). — Contribution à l'étude de la bismuthothérapie dans les syphilis cutanéomuqueuses et viscérales. Thèse Lyon, 1923.
- Etude clinique des syphilis arsénio-résistantes. *Journ. méd. franç.*, août 1931.

- DUMELIN (L.). — Traitement de la syphilis par le bismuth. Thèse Paris, 1922.
- DECROP et SALLE. — Deux cas de généralisation syphilitique, malgré un traitement intensif par le novarsénobenzol. *Soc. dermat. et syph.*, 9 nov. 1922.
- DROUIN. — Pourquoi je reste fidèle au bismuth. *Le moniteur médical*, 4 nov. 1924.
- Sels solubles et sels insolubles de Bi en syphilis. *Concours médical*, 26 déc. 1926, p. 26-38, et n° 42, 17 oct. 1927.
- DUBREUILH. — Grandeur et décadence des remèdes. *Journ. de méd. de Bordeaux*, 10 oct. 1931.
- EMERY (E.) et MORIN (A.). — Le bismuth va-t-il remplacer le mercure et l'arsenic dans le traitement de la syphilis? *La Clinique*, Paris, 1922, XVII, p. 15.
- Etat actuel de la thérapeutique bismuthique de la syphilis. *Paris médical*, 1922, XLV, p. 509-515.
- EMERY (E.), RASIS et MORIN (A.). — Quelle place convient-il de faire au bismuth dans le traitement de la syphilis. *Bull. Soc. dermat. et syph. de Strasbourg*, 8 juin 1930, p. 937.
- Action du bismuth sur les réactions sérologiques. *Rev. de dermat. et syph. de Strasbourg*, 8 juin 1930, p. 1010.
- FOURNIER, GUÉNOT, SCHWARTZ et YOVANOVITCH. — Traitement de la syphilis par le bismoxyl et par le complexe bismuth-nucléine. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1924, t. XXXVIII.
- FOURNIER, GUÉNOT et SCHWARTZ. — Traitement de la syphilis par le bismuth lipo-soluble. *Bull. Soc. dermat. et syph.*, 18 juil. 1928.
- FOURNIER et GUÉNOT. — Traitement de la syphilis par les sels de bismuth. *Bull. Soc. dermat. et syph.* Séance du 10 nov. 1932.
- GALLIOT (A.). — Grossesse, syphilis, bismuth. *Bull. méd.*, XXXIX, 1925, p. 1058.
- Les différentes préparations bismuthiques employées comme antisypilitiques. *Paris médical*, 1923, XLVII, p. 577-579.
- GÉRAY. — Syphilis arsénio-résistantes et arsénio-récidivantes guéries par le bismuth. Thèse Paris, 1924.

- GOUGEROT. — Bismuthothérapie, indications et contre-indications; produits et mode d'emploi. *Rev. gén. de clin. et de thérap. de Paris*, 1923, XXXVII, p. 257-273.
- Polyintolérance au mercure, à l'arsenic et au bismuth. *Paris médical*, 1926, p. 220.
- Syphilis demi-arsénio-résistante. Utilité des associations et alternances médicamenteuses dans le traitement des syphilis. *Bull. gén. de thérapeut.*, 1924, CLXXXV, p. 49.
- GOUGEROT et PEYRE. — Anaphylaxie et sensibilisation au bismuth. *Ann. des malad. vénér.*, juillet 1927.
- GOUIN, BIENVENUE, DOUGLAS. — Peut-on déterminer la valeur anti-syphilitique d'un médicament bismuthique? *Rev. dermat. et syph. de Strasbourg*, 8 juin 1930, p. 967.
- Un cas de syphilis grave, polyrésistante; résistances prévues par la leucocyto-réaction. *Bull. Soc. dermat. et syph.*, 11 juin 1931, p. 860.
- HUFNAGEL. — Récidives des lésions contagieuses au cours de la syphilis. *Soc. de dermat. et syph.*, sept. 1928.
- ILIESCO (G.). — Sur l'efficacité des diverses préparations bismuthiques expérimentées dans le traitement de la syphilis. *Rev. Soc. dermat. et syph.*, 8 juin 1930, Strasbourg, p. 890.
- KISLITCHENKO. — Sur les récidives de la syphilis dans son traitement par le bismuth. *Ann. des mal. vénér.*, juin 1926, p. 442.
- KITCHEVATZ. — La syphilis résistante. *Ann. des mal. vénér.*, juill. 1926.
- LACASSAGNE (J.) et LEBEUF (L.). — Comment expliquer l'arséno-résistance. *Journ. méd. franç.*, août 1931.
- LAURENT (G.). — Un cas de syphilis implacable. *Bull. Soc. dermat. et syph. de Paris*, XXXVI, p. 338, avril 1929.
- LEVADITI. — Le bismuth dans le traitement de la syphilis, Paris, Masson, 1924.
- LEVADITI, NICOLAU (S.), SALGUE (Mlle) et SCHOEN (Mlle). — Mécanisme d'action du bismuth dans la syphilis. *C. R. Acad. des sciences*, 27 oct. 1924, 7, CLXXIV, p. 939.

- LEVADITI et MONTLAUR. — Etude du pouvoir expérimental préventif du bismuth. dans la syphilis expérimentale du singe. *Bull. Soc. dermat. et syph. de Strasbourg*, 8 juin 1930, p. 927.
- LORTAT, JACOB (L.) et ROBERTI (J.). — Un cas de bismutho-résistance. *Bull. et mém. Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1922.
- *Semaine des hôp. de Paris*, t. I, 1925.
- Le bismuth et la réaction de Bordet-Wassermann. *Bull. Soc. de dermat. et syph. de Strasbourg*, 8 juin 1930, p. 1004.
- LEVY et METZGER. — Chancre syphilitique arséno et bismutho-résistant, Guérison rapide par le cyanure. *Bull. Soc. franç. dermat. et syph.*, 10 mai 1925, n° 6, Strasbourg.
- MAGIMEL (G.). — Traitement de la syphilis par le bismuth. Thèse Bordeaux, 1926.
- MONTLAUR et PICOU. — Sur les composés bismuthiques solubles dans l'eau. *Bull. Soc. dermat. et syph. de Strasbourg*, 8 juin 1930, p. 871.
- MAUBERT (A.), JALOUSTE (J.), LEMAY (P.) et AUDREOLY (G.). — Sur les propriétés catalytiques du bismoxyl. *C. R. Acad. des sciences*, 16 févr. 1925.
- MOLESWORTH (E.-H.). — Resistant syphilis controlled by Bismuth injections. *Med. Journ. Australia Sydney*, 1923, I, 529.
- NATHAN. (E.). — Neuro-récidives de la bismutho-thérapie. *München Med. Woch.*, LXXII, 1925, p. 1420.
- NICOLEAU. — Recherches sur le bismoxyl. Thèse sc. Paris, 1925.
- NICOLAS (J.) et LACASSAGNE (J.). — Arséno-résistance et bismutho-thérapie. *Bull. Soc. dermat. et syph. de Strasbourg*, 8 juin 1930, p. 957.
- PEREZ (L.). — La bismutho-thérapie dans la syphilis de la femme enceinte, *Prensa méd. Arg.*, 10 mars 1927.
- PETGES (G.) et MAGIMEL. — La valeur des sels de bismuth dans le traitement de la syphilis. *Journ. de méd. de Bordeaux*, 10 juill. 1927.
- PETGES (G.). — Place de la médication bismuthique dans le traitement de la syphilis. *Bull. Soc. dermat. et syph. de Strasbourg*, 8 juin 1930, p. 962.

- PETGES (G.), JOULIA, PETGES (A.). Sur quelques cas de réactions de Bordet-Wassermann positives persistantes du sang. *Bull. Soc. dermat. et syph.*, 1932, p. 1046.
- PONCE DE LÉON. — Contribution à l'étude du bismuth en syphiligraphie. Thèse méd., Paris, 1924.
- RENALD. — Les composés bismuthiques. *La vie médicale*, 25 févr. 1927, p. 371.
- ROEDERER. — Bismuth et arséno-résistance. *Prat. méd. franç.*, 1925.
- SAZENAC et LEVADITI. — Action du bismuth sur la syphilis et sur la trypanosomiasse du Nagana. *C. R. Acad. des sc. de Paris*, 1921, CLXXII, p. 1391.
- Traitement de la syphilis par le bismuth. *C. R. Acad. des sc. Paris*, 1921, XLXXX, p. 338-340.
- SEZARY (A.). — Le traitement mixte conjugué arsenic-bismuth dans la syphilis. *Rev. dermat. et syph. de Strasbourg*, 8 juin 1930, p. 481.
- SEZARY (A.), PERNET (J.) et GALLERAND. — L'activité et la posologie du bismuth dans le traitement de la syphilis. *Rev. dermat. et syph. de Strasbourg*, p. 879.
- SCHWARTZ. — La bismuthothérapie dans la syphilis, service Fournier à l'hôpital Cochin pendant 1921-1930. *Rev. dermat. et syph. de Strasbourg*, 8 juin 1930, p. 973.
- SIMON et BRALEZ. — Bismutho-résistance. *Soc. dermat. et syph.*, 14 mars 1925.
- Manifestations syphilitiques secondaires apparues en plein traitement bismuthique. *Bull. Soc. dermat. et syph.*, 12 mars 1925, p. 130.
- SIMON, BRALEZ et DEMOLY. — Essai de traitement de la syphilis par les sels organiques de bismuth solubilisés dans l'huile. *Soc. dermat. et syph.*, 19 avril 1928.
- SPINETA. — Bismuth. Thèse Paris, 1923.
- VILLAREJO. — Récidives de manifestations syphilitiques après traitement bismuthique ou arsenical. *Med. Ibera*, 1924, n° 364, p. 947.

